

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

819

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges OUTZEKOVSKY

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Mai 1932, à NEUILLY-sur-SEINE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le Juin 1963

ETUDE DE LA FONCTION PARATHYROIDIENNE
AU COURS DE LA SCLERODERMIE
GENERALISEE PROGRESSIVE

Président : Monsieur GILBERT DREYFUS (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI'

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Georges OUTZEKOVSKY

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 mai 1932 à NEUILLY-SUR-SEINE (Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le 20 juin 1963

-:-

ETUDE DE LA
FONCTION PARATHYROIDIENNE
AU COURS DE LA
SCLERODERMIE GENERALISEE PROGRESSIVE

-:-

Président : Monsieur GILBERT DREYFUS (Professeur)

-:-

D.P.TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1964



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
LIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

	MM.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
{ Boucicaut	LENEGRE (J)
{ Broussais	SOULIE (P)
{ Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	BROUET (G)
{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
{ Lariboisière	SEZE (S.de)
{ Pitié	DREYFUS (G)
{ Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H)
	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C)
	{ COUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS
	pr.s. ch.
	{ ABELANET (R)
	{ BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biochimie médicale	{
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports)	PLAS -(F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M) CIVATTE (J) DUPERRAT (B) LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J) BESANÇON (F) CORNET (A) BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H) BASTIN (R) DUPONT (V)
Dermato-Syphiligraphie	{
Electro-Radiologie	{
Hématologie	{
Histologie	{
Hydrologie	{
Hygiène	{
Maladies infectieuses	{

Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Parasitologie	(GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie expérimentale..	(AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LARCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MCREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pathologie médicale	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PEILLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M)m.conf.
	(KREIS (B)
Pneumo-phtisiologie	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{	ABOULKER (P)
	{	AMELINE (A)pr.s.ch.
	{	VERNE (J.M)
Clinique médicale	{	PERRAULT (M)
	{	RAMBERT (P)
	{	THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{	GRASSET (J)
	{	MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{	DESVIGNES (P)
	{	ONFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique		MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture		LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique		BARUK (H)
Clinique urologique		KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP (P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

Médecin-praticien

Qui, tout en me poussant à
conquérir les titres hospi-
taliers qu'il n'avait pu
obtenir, m'a donné souvent
la preuve qu'il a su attein-
dre, sans les posséder, la
maîtrise de son art

A ma Mère

A ma Soeur

A tous les Miens

Ainsi qu'à la mémoire de ceux d'entre
eux qui ont péri dans la tourmente
nazie

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur GILBERT DREYFUS

Professeur de la Chaire de Clinique
Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Avoir bénéficié de son enseignement en ayant été successivement son externe et son interne est un privilège que seuls peuvent justement apprécier ceux qui comme nous connaissent l'extraordinaire personnalité de ce grand Patron

En témoignage de respectueuse
gratitude

A notre Maître,
Monsieur le Docteur Henri-Pierre KLOTZ
Professeur au Collège de Médecine des
Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a suggéré le sujet de cette thèse
et ne nous a pas ménagé ses conseils au
cours de sa réalisation

Son humanité, son affabilité, l'étendue de
ses connaissances, sa réceptivité aux
idées nouvelles de valeur, ses capacités
de travail font de lui non seulement un
Patron de grande classe, mais aussi le
médecin que chacun rêve d'être

Qu'il trouve ici nos remerciements pour
les six mois d'internat passés dans
son service

A notre Maître

Monsieur le Docteur Robert WORMS

Professeur à la Faculté de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Avoir désiré, après avoir été son
stagiaire, devenir son externe
puis son interne est la preuve
de notre attachement envers
lui

Il a fait de son service, un temple
de la Clinique. Il faut l'avoir vu
à l'oeuvre pour comprendre le
sens des mots : "examen clinique
d'un malade"

Qu'il trouve ici nos remerciements
pour nous avoir permis d'apprendre
sous son égide, les bases de notre
métier

A nos autres Maîtres dans les Hôpitaux

Internat

Monsieur le Docteur André RAVINA (1957)
Monsieur le Docteur Jean SALLET (1957-1958)
Monsieur le Docteur Jacques BOUSSER (1961)
Monsieur le Docteur Marc BOLGERT (1962)
Monsieur le Docteur Albert NETTER (1963)

Externat en Premier

Monsieur le Docteur Jacques LEMOYNE (1956-1957)

Externat

Monsieur le Professeur André SICARD (1953-1954)
Monsieur le Professeur Paul CHEVALLIER (1954)
In memoriam
Monsieur le Professeur Raoul KOURILSKY
(1955-1956)

A tous les Amis que j'ai pu me faire
au cours de ces années d'études
médicales, parmi mes collègues et
mes condisciples

ETUDE DE LA
FONCTION PARATHYROIDIENNE AU COURS DE LA
SCLERODERMIE GENERALISEE PROGRESSIVE

-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Lorsqu'en 1931, René LERICHE (98) signale à la Société nationale de Chirurgie (29 avril 1930) avoir amélioré deux sclérodermiques par la parathyroïdectomie partielle (anatomique dans un cas, "physiologique" dans l'autre par ligature de l'artère thyroïdienne inférieure droite), il attire du même coup l'attention médicale mondiale sur les rapports qui peuvent unir la sclérodermie et le fonctionnement parathyroïdien. Malheureusement, l'inconstance des résultats obtenus par les divers auteurs qui, à sa suite, tentent la même intervention, probablement aussi l'insuffisance des connaissances de l'époque sur la physiologie parathyroïdienne, la diversité des méthodes de dosage du calcium dont les normes variaient dans d'assez larges limites, contribuent à faire baisser l'intérêt soulevé par la question.

Il faut reconnaître d'ailleurs les difficultés d'une étude qui jusqu'à une date récente ne pouvait apprécier que les perturbations grossières du fonctionnement parathyroïdien, seules susceptibles de produire des tableaux anatomo-clinico-biologiques francs.

L'avènement récent des méthodes d'exploration dynamique des glandes parathyroïdes, la possibilité actuellement existante d'utiliser l'exploration isotopique du métabolisme calcique au lieu de la difficile et imprécise méthode des bilans, nous font penser que cette étude

peut être encore valablement entreprise. Il est difficile d'admettre en effet que le bouleversement du métabolisme calcique réalisé par la sclérodermie (évident en cas de calcinose sous-cutanée diffuse, mais également prouvé en son absence (29), laisse les parathyroïdes, ces glandes-clés du métabolisme phospho-calcique complètement indifférentes.

Le présent travail rapporte les résultats obtenus par l'exploration parathyroïdienne chez 10 sclérodermiques hospitalisés au cours de ces dernières années dans le service de notre maître H.P. KLOTZ.

Après un rappel historique de la question, nous présenterons nos observations, puis essaierons d'en tirer les commentaires et les conclusions convenables.

RAPPEL HISTORIQUE

-:-

Le 29 avril 1931, LERICHE et JUNG (98) présentent à la Société nationale de Chirurgie deux cas de sclérodermie grave améliorés par la parathyroïdectomie. Dans l'un des deux cas, l'examen histologique de la glande enlevée découvrait un tissu parathyroïdien "semblant en hyperfonctionnement". Du coup la notion d'un hyperparathyroïdisme dans la sclérodermie prit presque la force d'un dogme, d'autant plus que les travaux cliniques et expérimentaux ultérieurs de LERICHE (100) mais aussi d'autres auteurs (SELYE, 139), BERNHEIM et GARLOCK (14), MATHIEU et col. (115), WEISSENBACH (164) semblaient confirmer cette façon de voir, rejetant dans l'oubli, ou dans le domaine anecdotique les faits antérieurement publiés qui n'allaient pas dans le sens des courants médicaux de l'époque.

L'atteinte des glandes endocrines avait été en effet notée à plusieurs reprises dans le passé, au cours de la sclérodermie, que celle-ci soit considérée comme la conséquence directe de la dysendocrinie ou seulement favorisée par elle, cette dernière étant généralement appréciée sur des données purement cliniques. C'est ainsi qu'on rapporte des cas de sclérodermie associée à un syndrome basedowien (DUPRE et GUILLAIN (10), à un myxoedème ; des sclérodermies survenant à la suite de thyroïdectomie (126) des associations à une mélanodermie qu'on tient pour symptomatique de l'in-

suffisance surrénale (140).

En ce qui concerne plus précisément les parathyroïdes, l'accent est mis, avant 1931 sur l'insuffisance parathyroïdienne, plutôt que sur son hyperfonctionnement.

En 1900 DUPRE et GUILLAIN publient une "association de syndrome basedowien, tétanique et sclérodermique" (40).

En 1902, FOLLET et SACQUEPEE publient un cas de syndrome de Raynaud, tétanie et sclérodermie (45).

En 1927, SAINTON et MAMOU publient le cas d'un malade affligé d'une sclérodermie avec cataracte double, d'une hypotrophie génitale, présentant à l'examen un signe de Chvostek, net et concluent à une "insuffisance pluri-glandulaire" : thyro-testiculaire et parathyroïdienne (135).

En 1931, MAMOU (113) dans sa thèse consacrée au syndrome de Rothmund (sclérodermie associée à une cataracte) sans faire dépendre cette association directement d'une insuffisance parathyroïdienne, admet qu'on peut y voir parfois une tétanie surajoutée et que "dans certains cas de syndromes de Rothmund, l'insuffisance parathyroïdienne nette ou frustée ne fait pas de doute". Il tente même une distinction pathogénique, mettant sur le compte de l'hypoparathyroïdie la sclérodermie associée à une cataracte (syndrome de Rothmund) et sur celui de l'hyperparathyroïdie la sclérodermie avec calcinose sous-cutanée (Syndrome de Thibierge-Weissenbach).

Actuellement on tend à faire de la maladie de Rothmund une affection génotypique différente de la sclérodermie progressive (151).

A la suite de la communication de LERICHE et JUNG, au contraire, divers auteurs vont s'attacher à rechercher dans la sclérodermie des signes d'hyperparathyroïdisme, soit pour confirmer, soit pour combattre l'opinion des deux auteurs précités. Cela produit la publication de statistiques diverses (2, 14, 15, 30, 102, 107, 111), de cas cliniques (6, 46, 47, 90, 128, 150) de recherches expérimentales (SELYE 139) qui amènent à considérer la théorie hyperparathyroïdienne comme valable dans un certain nombre de cas seulement, mais non dans la totalité.

Dans les dix dernières années la parathyroïdectomie dans la sclérodermie est tombée dans un certain discrédit, quoique dans sa thèse récente (120), MOULIN de Lyon, la fasse encore figurer au rang des thérapeutiques secondaires, digne d'être essayée après échec des traitements médicaux. Parallèlement s'est à peu près tarie la moisson des faits cliniques, thérapeutiques, expérimentaux qui alimentaient la controverse entre tenants d'un hyperparathyroïdisme et partisans d'un hypo-fonctionnement parathyroïdien dans la sclérodermie, controverse qui n'a en fait, jamais été tranchée. De sorte qu'à l'heure actuelle, il reste toujours deux théories qui s'opposent :

A - La théorie de l'hyperparathyroïdisme dans la sclérodermie découle de l'observation par PAUTRIER et ZORN (1929) d'une hypercalcémie nette dans 5 cas sur 6 sclérodermiques étudiés. C'est sur cette notion, à vrai dire fragile, que LERICHE établit sa conception (99) : l'augmentation de la sécrétion parathyroïdienne entraînerait un transfert de calcium de son réservoir osseux (car la déminéralisation osseuse n'est pas rare dans la sclérodermie, étant surtout manifeste lorsqu'il y a ré-

sorption des phalangettes chez les sclérodactyliques) jusqu'à la peau, dont la teneur en calcium est augmentée (100, 101) ; dans les cas extrêmes, cette hypercalciémie cutanée entraînerait les concrétions du syndrome de Thibierge-Weissenbach. A l'appui de cette théorie, il fallait ranger :

- les résultats expérimentaux obtenus par SELYE (1932), SHELLING et coll. (1933), LERICHE et JUNG (1935). Ces derniers par injection d'extrait parathyroïdien au jeune Rat entraînent des lésions sclérodermiques histologiquement vérifiées, avec élévation de la teneur en calcium de la peau, et chute des poils, chez 20 p.cent des animaux. Mais au contraire de la maladie humaine, cette sclérodermie expérimentale est toujours transitoire, finissant par guérir complètement malgré la prolongation de l'injection d'extrait parathyroïdien

- les résultats thérapeutiques obtenus par la parathyroïdectomie, dont certains semblent excellents (30, 47, 111, etc...).

Cette théorie est passible de nombreuses critiques dont le résumé peut se faire ainsi :

- l'hypercalcémie est loin d'être constante dans la sclérodermie, non plus que l'ostéolyse. En 1959, MULLER et coll. (121) revoyant les dossiers de 381 sclérodermiques traités à la Mayo Clinic de 1952 à 1956 ne trouvent aucune calcémie supérieure à 100 mg/litre, même chez des malades atteints de syndrome de Thibierge-Weissenbach.

TUFFANELLI et WINKELMANN (160) trouvent sur 173 dosages, une seule fois une hypercalcémie, qui devait se révéler ultérieurement due à un hyperparathyroïdisme concomitant. L'ostéolyse correspond à une déminéralisation

osseuse au niveau des articulations immobilisées par la sclérodactylie, mais est exceptionnellement généralisée (ROBLES-GIL 132).

Les résultats expérimentaux sont, nous l'avons vu, transitoires. LERICHE réfutait cette objection en voyant dans ce fait l'adaptation de l'organisme antérieurement sain du jeune Rat à l'état nouveau que constituait l'injection prolongée d'extrait parathyroïdien (99, 100). Nous y verrions plutôt, selon les idées actuelles, la preuve de la formation d'anti-hormones, par l'organisme receveur.

D'autre part, les vérifications autopsiques ou opératoires des parathyroïdes des sclérodermiques n'ont jamais mis en évidence d'adénome : le seul cas, rapporté par MILIAN et MOULONGUET d'adénome parathyroïdien chez un sclérodermique, ne fut pas guéri par l'ablation de cet adénome. Les constatations opératoires font le plus souvent état de glandes d'aspect normal, ou légèrement hyperplasiques, donnant à l'anatomo-pathologiste "l'impression d'un hyperfonctionnement".

Il y a plus : toutes les statistiques sur les résultats éloignés de l'opération font état, à côté de résultats brillants durant pendant plusieurs mois, voire s'améliorant au cours des années, d'autres cas non influencés par la parathyroïdectomie, ou chez lesquels la maladie a repris son cours après un temps d'arrêt. Certes, ceci ne condamne pas la parathyroïdectomie en tant que moyen, non spécifique, d'atténuer, ne fut-ce que transitoirement, les souffrances des malades, mais cela jette un doute sur la valeur de la théorie physio-pathologique qui est à la base de son emploi. Enfin, il est notoire, que même dans des cas qui devaient par la suite être des succès de la méthode, l'examen histologique du

tissu enlevé a pu montrer qu'il ne s'agissait pas de tissu parathyroïdien mais d'un nodule thyroïdien voire d'un simple lobule de graisse (2, 54).

B - La théorie qui soutient l'existence d'un hypoparathyroïdisme dans la sclérodermie a le mérite de ne pas imposer une filiation pathogénique entre les deux ; elle repose sur un ensemble d'observations cliniques et de résultats thérapeutiques.

I°- Les observations cliniques ont déjà été rapportées. Elles sont reprises dans une revue générale de MAMOU en 1932 (113). Il s'agit d'association de la sclérodermie :

- à une tétanie (DUPRE et GUILLAIN 1900 ; FOLLET et SACQUEPEE 1902, FLESCHE, 1908) ;
- à une cataracte (ROTHMUND 1868, WERNER 1904, GUILLAIN et coll. 1923, thèse de MAMOU 1931) ;
- à une tétanie et une cataracte (MONJUKOWA 1922, Mme BAU-PRUSSIAK 1926).

On connaît, en effet, depuis les travaux de LOEB, de Mc CALLUM, VOEGTLIN, la survenue habituelle de tétanie et de cataracte chez les animaux parathyréoprives.

On sait aussi que de nombreux auteurs exigent une hypocalcémie franche pour diagnostiquer un hypoparathyroïdisme.

Or il existe précisément des cas de sclérodermie s'accompagnant d'une grande hypocalcémie chronique avec hyperphosphorémie, en dehors de toute insuffisance rénale associée (qui, on le sait, pourrait réaliser le même syndrome biologique). Tel est le cas très intéressant de la malade de GILBERT-DREYFUS et coll. (1948) qui, atteinte depuis 4 ans d'un

syndrome de Rothmund associé à un syndrome de Thibierge-Weissenbach, avait une calcémie à 83 mg et une phosphatémie à 42 mg (55).

Ailleurs l'hypoparathyroïdisme est suggéré par l'apparition d'une sclérodermie à la suite d'une thyroïdite rhumatismale (VINCENT 1907), après thyroïdectomie subtotale (PAUCHET, 1910, BERNSTEIN et GOLDBERGER 1946) ou irradiation de la région thyroïdienne (Thèse de HUGUES 1938): on sait que ces diverses thérapeutiques peuvent, avec une fréquence diversement appréciée entraîner une insuffisance parathyroïdienne, non forcément extériorisée par des crises de contractures.

2°- Les résultats thérapeutiques qui viennent appuyer l'idée d'un hypoparathyroïdisme dans la sclérodermie sont les succès plus ou moins brillants obtenus dans cet état par des traitements diamétralement opposés à la parathyroïdectomie :

extrait parathyroïdien (MAMOU 1931, PINARD 1932, GILBERT-DREYFUS et coll. 1948)

vitamine D2 (CORNBLEET et STRUKE 1937, GILBERT-DREYFUS et coll. 1948, NORMAN 1947)

dihydrotachystérol (BERNSTEIN et GOLDBERGER 1946), (PEREZ et coll. 1940, DURYEE 1942, HUMMEL 1939).

C - Il est bien évident qu'en présence de deux courants d'idées aussi contradictoires sur les rapports entre sclérodermie et fonction parathyroïdienne, il était inévitable que naisse un scepticisme tendant à nier ces rapports, et à négliger le facteur parathyroïdien dans la maladie : c'est la position que l'on trouve dans la quasi totalité des revues récentes de la question (11, 18, 21, 23, 24, 39, 95, 159).

OBSERVATIONS PERSONNELLES

-:-

A - REMARQUES PRELIMINAIRES

L'étude de la fonction parathyroïdienne de 10 malades sclérodermiques a permis de les classer en hypoparathyroïdiens, euparathyroïdiens, et douteux. Aucun n'a montré de signes cliniques ou biologiques d'hyperparathyroïdisme primitif. Avant de présenter ces observations nous croyons nécessaire de justifier ce classement en passant en revue les critères qui permettent, à notre avis, d'envisager l'hypoparathyroïdisme chez un malade. Il s'agit :

- d'un syndrome biologique franc avec hypocalcémie et hyperphosphorémie
- de la positivité des tests d'hypocalcémie provoquée
- de la positivité de l'épreuve de perfusion calcique
- de l'existence d'une spasmophilie.

I°- Le syndrome clinique et biologique franc

Le tableau de la tétanie parathyréoprive expérimentale ou post-opératoire est trop connu pour être repris ici. Nous nous bornerons à rappeler la tétrade biochimique classique de l'hypoparathyroïdisme : hypocalcémie franche, inférieure à 80 mg/lit. portant sur toutes les fractions du calcium sérique, hyperphosphorémie minérale, franchement élevée, au-

dessus de 50 mg chez l'adulte, hypocalcémie, hypophosphaturie de degré variable; avec abaissement du rapport P urinaire/ P sérique (normalement voisin de 20) abaissement de la clearance phosphorée et élévation du coefficient d'absorption du phosphore en dessous de 95 p.cent (56).

2°- Les tests d'hypocalcémie provoquée

Parler dans le cas précédent d'hypoparathyroïdisme franc, revient à admettre la possibilité d'un hypoparathyroïdisme "camouflé" ou "latent" avec dosages biologiques normaux, dont l'extériorisation devra faire appel à des épreuves dynamiques : il ne s'agit là que de l'application aux parathyroïdes d'un phénomène général en endocrinologie. L'excitant spécifique des parathyroïdes étant l'hypocalcémie (26, 27) il était naturel que fussent imaginées les épreuves de stimulation parathyroïdienne reposant toutes sur la création artificielle d'une hypocalcémie. KLOTZ et BARBIER proposèrent en 1947, l'étude de la calcémie avant et après injection de 20 mg de benzoate d'oestradiol, substance qui fait chuter la calcémie. Mais l'inconstance des résultats et les fausses négativités de cette épreuve sans doute liées à des irrégularités de la résorption musculaire, amenèrent ses promoteurs à l'abandonner (78, 79). FOURMAN en Grande-Bretagne, crée la stimulation parathyroïdienne par un régime pauvre en calcium, additionné de phytate de sodium qui bloque en outre l'absorption intestinale du calcium.

Nous nous sommes servis pour mettre en évidence un hypoparathyroïdisme latent de la chélation du calcium sérique par le sel disodique de l'acide éthylène diamine-tétracétique (EDTA-Na₂) et de l'étude de la réparation de l'hypocalcémie ainsi provoquée.

Ce n'est pas ici le lieu de rappeler les bases théoriques de la chélation. Disons simplement que l'EDTA-Na₂ a pour le calcium une affinité telle qu'il forme avec lui un "complexe inactif" qui le dérobera à la fois à ses fonctions physiologiques et à ses réactions caractéristiques de dosage.

Le test à l'EDTA-Na₂ a été étudié et codifié simultanément, mais de façon indépendante par KAISER et PONSOLD en Allemagne (72, 73), et, en France, par notre maître H.P. KLOTZ (82).

Les auteurs allemands perfusent en 2 heures, une solution de 500 cm³ d'EDTA-Na₂ à la dose de 70 mg/kg de poids dilué dans du sérum glucosé isotonique. Ils dosent la calcémie aux heures 0 (avant la perfusion), 2 (à la fin de la perfusion), 4 (deux heures après la fin de la perfusion), 6, 12 et 24. Un sujet normal voit sa calcémie chuter autour de 70-75 mg par litre, et surtout remonter dès la fin de la perfusion de façon à avoir retrouvé son taux initial à la 12^e heure. Un hypoparathyroïdien "latent" au contraire, aura au départ une calcémie normale ou à la limite inférieure de la normale, atteindra des valeurs minima à peu près semblables à celles du sujet normal, mais surtout, rétablira sa calcémie initiale beaucoup plus tardivement : à la 24^e heure ou au-delà, cette lenteur de réaction caractérisant la faiblesse parathyroïdienne.

Dans le service du Pr. H.P. KLOTZ, le même test a été codifié selon 2 techniques, basées sur le même principe :

a) jusqu'en 1962, était pratiquée une épreuve courte sur 3 heures. Perfusion de 20 mg/kg d'EDTA-Na₂ dans 500 cc de sérum salé isotonique en 2 heures. Dosage de la calcémie aux

heures 0, 2, (fin de perfusion), 3 (1 heure après la fin de la perfusion). De multiples essais chez des témoins, exempts d'hypoparathyroïdisme ou de spasmophilie, avaient conduit à adopter comme normes une calcémie égale au moins à 90 p.cent de sa valeur initiale, à la 2e heure et à 92 p.cent de cette valeur à la 3e heure.

b) Depuis 1962, la technique du service s'est rapprochée de celle des auteurs allemands. Elle n'en diffère que par la dose plus prudente d'EDTA-Na₂ (50 mg/kg au lieu de 70) et par une tolérance plus large dans la détermination de la réponse normale. Nous ne considérons comme pathologiques que les réponses suivantes :

- calcémie de la 12e heure inférieure à 90 p.cent de la valeur initiale
- calcémie de la 24e heure inférieure à 95 p.cent de la valeur initiale
- reprise d'un abaissement calcémique à un moment quelconque après la fin de la perfusion.

Quelle que soit la technique employée, ce test nous paraît séduisant par sa rigueur et sa simplicité. Stimulant la parathyroïde par le truchement de son excitant physiologique, l'hypocalcémie, il nous semble le test actuellement le moins discutable pour établir la réalité d'une insuffisance parathyroïdienne latente.

Il nous paraît nécessaire d'insister sur cette notion d'insuffisance parathyroïdienne latente. Il s'agit, selon KAISER et PONSOLD, qui l'appellent hypoparathyroïdisme relatif ou temporaire, d'un état d'équilibre instable, au cours duquel les parathyroïdes sécrètent assez d'hormone pour satisfaire les besoins courants, mais défont à l'occasion d'exi-

gences périphériques accrues ou inattendues (comme celles résultant d'une hypocalcémie provoquée). A l'occasion de ces défaillances, il se produit des fléchissements fugaces de la calcémie qui rendent compte des accidents tétaniques et des troubles trophiques (cataractes) présentés par ces malades, que l'on trouve cependant régulièrement normo-calcémiques lorsqu'on les examine au décours de l'accident clinique, processus comparable à celui qu'ont isolé dans la pathologie surrénalienne de GENNES et collaborateurs avec les "insuffisances surrénales infra-cliniques".

Quoi qu'il en soit, on ne peut manquer d'être frappé par la ressemblance entre le test à l'EDTA-Na₂, et dans un autre domaine, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Dans un cas comme dans l'autre, on explore la capacité et la vitesse de réponse d'un système régulateur neuro-endocrinien en le sollicitant par la création artificielle du déséquilibre biologique qu'il est précisément chargé de combattre. On sait quelle place s'est acquise l'épreuve d'hyperglycémie provoquée dans le dépistage de ces états diabétiques latents, infra-cliniques, qu'on appelle paradiabétiques. Nous pensons qu'il existe de façon analogue des états "para-hypoparathyroïdiens" pour le diagnostic desquels le test d'hypocalcémie provoquée doit jouir de la même confiance.

3°- Le test de perfusion calcique

Cette épreuve proposée par HOWARD (65) a pour but de réaliser un freinage de l'activité parathyroïdienne par l'induction d'une hypercalcémie massive et prolongée. Son principe est simple ; le taux de la calcémie étant l'excitant physiologique spécifique des parathyroïdes, on peut supposer que son élévation

artificiellement maintenue par la perfusion mettra les glandes aux repos. La parathormone ayant une action de chasse urinaire du phosphore, le repos parathyroïdien devra se traduire chez un sujet normal par une diminution nette de la phosphaturie du jour de l'épreuve, par rapport à la phosphaturie de la veille et du lendemain.

Chez un sujet hyperparathyroïdien, selon que cet hyperparathyroïdisme sera secondaire, réactionnel, donc obéissant aux mécanismes régulateurs physiologiques, ou primitif par adénome fonctionnant de façon autonome, on aura, soit une réponse de type normal (hypophosphaturie) dans le 1er cas, soit une absence de réponse, ou une augmentation de la phosphaturie des 24 heures dans le 2e cas.

Chez l'hypoparathyroïdien, enfin, l'insuffisance de la sécrétion parathyroïdienne à l'état basal explique que la perfusion calcique "ne trouve rien à freiner" ou presque, et du fait de la mise en jeu d'équilibres purement chimiques et notamment du maintien de la constance du produit de solubilité calcique ($\text{Ca}^{++} \times (\text{PO}_4^{---})$) la réponse consiste en une élévation transitoire de la phosphaturie des 24 heures.

Chez nos malades cette épreuve dynamique, qui était la seule pratiquée avant l'avènement du test à l'EDTA- Na_2 l'a été selon la technique suivante (JUSTIN-BESANGON, KLOTZ et coll. (70)) :

Perfusion en 3 heures de 500 cm³ de sérum glucosé à 50‰ contenant 3,33 g de Cl_2Ca soit 60 mEq de calcium. La diurèse phosphorée de ce jour est comparée à celles de la veille et du lendemain. Les auteurs ci-dessus avaient cru au début pouvoir tirer des enseignements de l'étude de la phosphaturie horaire au cours

de l'épreuve et des deux heures suivantes. En fait il fut reconnu plus tard que seule importait l'élimination phosphorée des 24 heures (82).

L'épreuve de perfusion calcique a suscité au fur et à mesure de son étude par divers auteurs (62, 91, 124) des critiques multiples (38) :

- la phosphaturie spontanée est étroitement dépendante de la teneur en phosphore du régime alimentaire. Le test n'est donc interprétable que chez des sujets à régime alimentaire constant en phosphore, pendant 2 jours au moins avant l'épreuve, ce qui introduit une première complication, fâcheuse pour un test-diagnostic de pratique courante

- la phosphodiurèse varie considérablement chez un même sujet au cours d'un nycthémère

- la simple perfusion de sérum glucosé, sans calcium, peut faire varier la phosphodiurèse qui est sensible à de multiples influences extra-parathyroïdiennes (63)

- toutes ces critiques ont donné lieu à des aménagements de la technique initiale de HOWARD : appréciation non plus de la phosphodiurèse, mais de la clearance phosphorique, ou des variations du rapport clearance du P/clearance de la créatinine, etc...

Enfin, dans le cadre de l'hyperparathyroïdisme, l'épreuve n'a d'intérêt que pour rapporter à un adénome un diagnostic d'hyperparathyroïdisme déjà établi par ailleurs, et est illogique si l'on cherche à prouver un hypoparathyroïdisme : il est difficile de prouver une insuffisance glandulaire par un test de freinage (73).

Aussi, depuis 1960, cette épreuve "ni très

sensible, ni très fidèle" (DUC) a-t-elle été pratiquement abandonnée dans le service de notre maître H.P. KLOTZ.

4°- L'existence d'une spasmophilie

L'existence du dysfonctionnement parathyroïdien au cours de la tétanie chronique normocalcémique est loin d'être universellement admise. En fait c'est l'opinion de la majorité que reflète H. DUC (38) dans sa thèse récente consacrée à l'hypoparathyroïdie chronique primitive (1958), lorsqu'il écrit : "les causes de tétanie sont très nombreuses, et l'hypoparathyroïdie est une des moins fréquentes". Cette rigueur est normale, si l'on attend de l'hypoparathyroïdie qu'elle se révèle toujours par une hypocalcémie nette persistant entre les crises tétaniques, avec hyperphosphorémie, comme cela semble être le cas d'ailleurs dans la littérature de langue anglaise.

Si par contre, on admet avec les auteurs allemands, que le système parathyroïdien peut, à l'instar de tous les autres systèmes endocriniens, souffrir d'une insuffisance "relative" ou "incomplète", ou intermittente, ou "infra-clinique", équivalent en clinique d'une parathyroïdectomie partielle chez l'animal, de nombreux arguments plaident à notre avis en faveur de la participation parathyroïdienne dans la spasmophilie (tétanie normocalcémique) (83, 84, 86, 87).

- Identité du syndrome d'hyperexcitabilité neuro-musculaire dans les 2 cas, crises de contractures tétaniques, précédées de fourmillements, existence des signes de Chvostek et de Trousseau, positivité de l'épreuve d'hyperpnée volontaire ;

- possibilité dans la tétanie normocalcémique comme dans l'hypoparathyroïdisme franc de voir s'inscrire des doublets à l'électromyogramme :

- mêmes dangers évolutifs dans les deux cas de

- voir survenir des altérations dentaires, unguéales et surtout une cataracte qui est loin d'être l'apanage des formes hypocalcémiques (85)
- possibilité pour un sujet tétanique normo-calcémique de verser transitoirement dans l'hypocalcémie
 - possibilité de voir une hypoparathyroïdienne franche donner naissance à un enfant spasmophile, ou inversement
 - positivité du test à l'EDTA-Na₂ chez la quasi-totalité des spasmophiles
 - existence dans la tétanie normocalcémique de perturbations du métabolisme calcique, décelées par l'exploration isotopique, très voisines de celles mises en évidence dans l'hypoparathyroïdie: abaissement du fonds commun calcique, diminution de la vitesse de fixation du calcium sur l'os, prouvant (KLOTZ) que cette tétanie, pour être normocalcémique, n'est en pas pour autant normocalcique (117,118,119).

Ces arguments nous paraissent plaider fortement en faveur de l'existence constante d'un hypoparathyroïdisme dans la spasmophilie. Mais cette affirmation doit être nuancée par les 2 remarques suivantes :

- il s'agit bien entendu d'un hypoparathyroïdisme fruste, moins grave que celui qui entraîne une hypocalcémie permanente. Il donnera donc moins souvent et moins tôt des complications trophiques.
- cet hypoparathyroïdisme fruste n'est pas responsable, à lui seul, du syndrome spasmophile : il est associé, comme y insiste notre Maître KLOTZ, à une "méiopragie particulière" des centres nerveux, d'origine constitutionnelle, décelable par les anomalies électro-encéphalographiques courantes dans la spasmophilie, directement responsable du caractère répétitif des réponses neuro-musculaires à des stimuli variés, psychiques ou métaboliques. Cette association peut se schématiser de la sorte: hypoparathyroïdisme incomplet + anomalie fonctionnelle spécifique des centres sous-corticaux = tétanie chronique constitutionnelle (spasmophilie).

Au premier terme de cette équation peuvent être attribués les troubles trophiques diffus et singulièrement les cataractes, ainsi que les résultats

du test à l'EDTA. Au second peuvent se rattacher l'hystérie si fréquente chez ces sujets et les crises d'épilepsie vraie qui, souvent, se juxtaposent aux accès tétaniques.

Ce schéma montre qu'on ne saurait assimiler hypoparathyroïdisme incomplet et spasmophilie: le premier de ces états s'installant chez un sujet au système nerveux résistant pourra n'entraîner aucune crise de contracture, on ne constatera ni signe de Chvostek, ni phénomène de Trousseau, et cependant on pourra voir survenir une cataracte endocrinienne dont le test à l'EDTA-Na₂ décèlera l'origine (85).

B - DETAIL DE NOS CAS

Nous présentons à présent les observations de 10 sclérodermiques (9 femmes et 1 homme) hospitalisés dans le service d'endocrinologie et de nutrition de notre Maître H.P. KLOTZ à l'Hôpital Bichat et plus spécialement étudiés au point de vue parathyroïdien.

Chaque malade a eu dans ce but :

- une recherche clinique de la spasmophilie: recherche de crises de contractures dans les antécédents, du signe de Chvostek et épreuve d'hyperpnée volontaire
- une recherche de troubles trophiques: examen systématique du cristallin, examen des dents à la recherche d'une hypoplasie de l'émail
- les dosages de la calcémie, de la phosphorémie, de la calciurie et de la phosphaturie des 24 heures
- parfois un calcul de la clearance phosphatique
- des épreuves dynamiques enfin: soit épreuve de freinage parathyroïdien par perfusion calcique (épreuve de Howard), soit épreuve de sollicitation neuro-parathyroïdienne par perfusion du sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétra-acétique, et le plus souvent les deux.

Nous remercions Mesdames KLEINMANN et ALLAIRE qui ont bien voulu se charger de la quasi-totalité des dosages, de l'aide qu'elles nous ont apportée.

Observation n°1

Mme SAC... Henriette, âgée de 70 ans, sans profession est adressée à l'hôpital en avril 1959 pour sclérodactylie. La maladie a commencé en 1917, soit à l'âge de 28 ans, par des crises syncopales des extrémités, intéressant tous les doigts de la main, y compris le pouce, et survenant environ une fois par mois. Pendant 40 ans, ce syndrome de Raynaud évolue isolément, et ce n'est qu'en 1956 que la malade note l'apparition d'une déformation du pouce de la main droite, bientôt suivie d'une déformation des autres doigts des deux mains, gênant considérablement l'extension.

De 1956 à 1959, s'installent progressivement une dyspnée d'effort puis une dysphagie, accompagnées d'asthénie et d'amaigrissement.

A l'examen, à l'entrée dans le service :

1 - la peau des mains est violacée, tendue, froide, luisante, adhérente aux plans profonds; les doigts sont effilés et amincis et l'on constate de petites ulcérations à l'index droit et au médius gauche.

2 - Les pieds sont également atteints, et la jambe droite est le siège d'une vaste ulcération torpide, remontant jusqu'au genou et évoluant depuis 10 ans.

3 - Le visage est mince, allongé, constellé de télangiectasies très anciennes, aux dires de la malade. Le nez est pincé, les lèvres fines, rétractées, gênent l'ouverture de la bouche.

4 - Le reste des téguments est normal, de même que le reste de l'examen clinique au point de vue digestif, oesophagien, cardiaque et rénal.

Examens complémentaires

a) Les radiographies des mains montrent des lésions d'épiphysiolyse et de résorption des extrémités phalangiennes, des doigts et des orteils, et 2 fractures des phalanges proximales.

b) Les clichés oesophagiens et gastroduodénaux sont normaux.

c) L'hémogramme montre : 4.710.000 hématies, 9.200 leucocytes. Formule blanche tout à fait normale. Vitesse de sédimentation : 41-88. Culot urinaire : rares cellules épithéliales et hématies, quelques leucocytes, pas de cylindres visibles.

Hématies-minute : 700

Albuminurie = néant

Elimination de la P.S.P. 49 p.cent en 70 minutes

Protides totaux : 69 g°/oo. Rapport albumine/globuline 0,66

Hyperbêta (15 p.cent) et gamma (38 p.cent) globulinémie.

d) Biopsie cutanée "signes discrets de la série sclérodermique" : le fragment cutané a un revêtement malpighien d'épaisseur légèrement diminuée et très kératinisé ; il repose sur un derme fait de faisceaux collagènes denses ; et qui contient des annexes sudoripares légèrement atrophiées.

e) Absence de cellules de Hargraves.

Fonction parathyroïdienne

- Cliniquement absence de crises tétaniques, des signes de Chvostek et de Trousseau. Négativité de l'épreuve d'hyperpnée.

- Examen du cristallin : "cataracte bilatérale postérieure, mais plutôt d'aspect sénile".

- Dosages biologiques statiques :

Calcémie	90 mg/litre
Calciurie	71 mg/24 heures
Phosphorémie	27 mg/litre
Phosphaturie	305 mg/24 heures
Rapport phosphaturie/phosphorémie : 12,7	

- Epreuves dynamiques :

1) Epreuve de sollicitation parathyroïdienne par 1'EDTA-Na2 :

Elle a été réalisée avec deux dosages différents d'EDTA-Na2.

- avec 0,5 g d'EDTA-Na2 dans 500 cm³ de sérum salé isotonique (perfusion de 2 heures)

Heure	Calcémie	% de la valeur initiale
0	89	100
2	82	92
Arrêt de perfusion		
3	84	94

- avec 1 g d'EDTA-Na2 dans 500 cm³ de sérum salé isotonique (perfusion de 2 heures)

Heure	Calcémie	% de la valeur initiale
0	90	100
2	77	85
Arrêt de perfusion		
3	85	94

Conclusion : Dans les deux épreuves la calcémie constatée une heure après la fin de la perfusion est à 94 p.cent du taux initial. C'est là une réponse normale (normale : $\geq$ 92 p.cent à la 3e heure). Seule la chute calcémique constatée au cours de la 2e épreuve (15

p. cent) est un peu profonde (normale : $\leq$ 10 p. cent). De même dans l'une et l'autre épreuve, la calcémie de départ est à la limite inférieure de la normale.

2) Epreuves de freinage parathyroïdien par la perfusion calcique

Perfusion de 3,33 g de Cl_2Ca , soit 60 mEq de calcium, en 3 h dans 500 cm³ de sérum glucosé isotonique.

- Etude de la phosphodiurèse horaire :

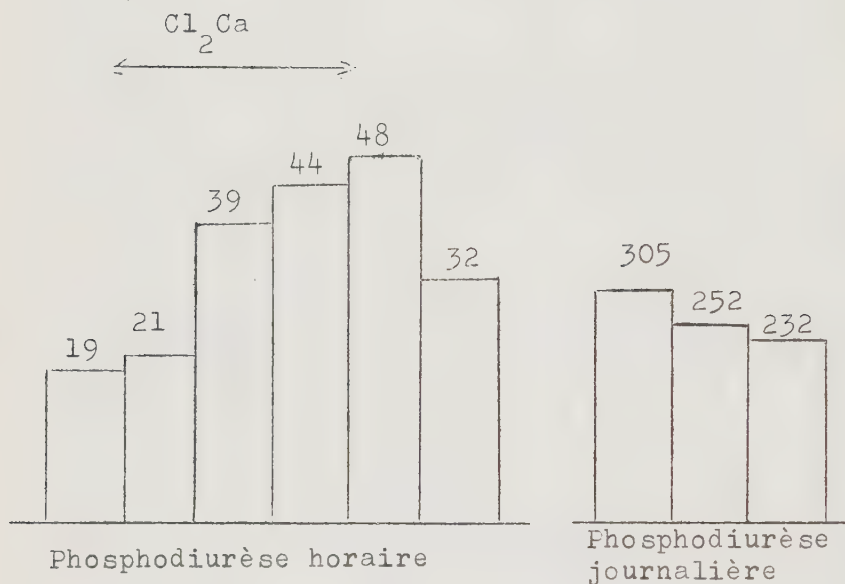
Heure	Concentration (mg/l)	Diurèse (ml)	Elimination (mg/h)
0	452	44	19
1	211	100	21
2	109	360	39
3	96	460	44
Arrêt de perfusion			
4	86	560	48
5	82	390	32

- Etude de la phosphodiurèse des 24 heures

Jour	Phosphore Conc.(mg/l)	Elimination (mg/jour)	Diurèse (ml)
Veille du test	279	305	1.100
Jour du test	90	252	2.800
Lendemain	211	232	1.100

La phosphodiurèse horaire est accrue par la perfusion calcique. La phosphaturie journalière est inférieure le jour de l'épreuve à celle de la veille, mais supérieure à celle du lendemain : cette réponse ne permet donc aucune conclusion.

En résumé, chez une femme de 70 ans, atteinte de sclérodactylie et de sclérodermie du visage, existence d'une fonction parathyroïdienne normale, appréciée sur les données de l'examen clinique, dosages biologiques statiques et le test à l'EDTA-Na₂. L'épreuve de perfusion calcique est ininterprétable.



Observation n°2

Madame PRI... Georgette, âgée de 34 ans, est hospitalisée en mars 1959, pour une sclérodémie apparue trois ans auparavant. Début en 1956, par des manifestations vaso-motrices au niveau des deux mains, ayant évolué en 2 phases :

- une première phase faite de syncopes des extrémités, paroxystiques, électivement déclenchées par le froid mais survenant aussi sans cause apparente, comportant successivement une sensation de fourmillements de tous les doigts y compris le pouce, puis une pâleur des téguments, qui deviennent froids, blancs et insensibles, tout rentrant dans l'ordre en quelques minutes.

- une deuxième phase marquée par une cyano-se, d'abord en fin de crise, puis persistant dans l'intervalle des crises vaso-motrices, avec des douleurs de l'extrémité digitale, rappelant celles de l'onglée.

En bref, il s'agit d'un syndrome de Raynaud typique, intéressant tous les doigts, y compris le pouce de chaque main.

Deux ans après l'apparition de ce syndrome, la malade constate l'apparition de déformations des mains et une gêne douloureuse croissante dans le mouvement d'extension des doigts.

En novembre 1958, l'entourage de la malade remarque que son nez tend à se pincer, que ses lèvres s'amincissent progressivement, tandis que le visage est le siège d'une éruption.

L'accentuation de tous ces troubles fonctionnels et morphologiques, compliqués par une dyspnée d'effort d'apparition récente conduit la malade à se faire hospitaliser.

L'étude des antécédents de la malade apprend que : en 1955, on aurait eu l'attention attirée vers son corps thyroïde, à l'occasion d'une dysneurotonie, nervosité, tremblements, palpitations, moiteur des mains. Nous possédons peu de renseignements sur cet épisode

- surtout, plus récemment, l'apparition du syndrome de Raynaud a été précédée de cinq mois et demi d'une intense tension émotionnelle, la malade ayant cru perdre sa fille, et ne pouvant évoquer ce souvenir sans éclater en sanglots, quoique l'événement soit déjà ancien.

- Mme PRI... est réglée depuis l'âge de 13 ans, l'est toujours régulièrement, tous les 26 à 28 jours ; elle est mariée et mère de cinq enfants tous bien portants.

A l'examen, le diagnostic de sclérodermie s'impose :

1) - Les déformations des mains et des doigts évoquent d'emblée la sclérodactylie. Les doigts sont amincis, effilés, cyaniques. Leurs extrémités sont coniques. Au toucher, la peau est froide, épaissie, luisante, ne se laisse pas plisser et semble adhérer aux plans sous-jacents. L'extrémité de l'index gauche et de l'annulaire droit portent des petites ulcérations de la pulpe, arrondies, larges de 3 à 4 mm à bords irréguliers, peu profondes, d'aspect nécrotique. Les doigts sont figés en demi-flexion, l'extension complète est impossible.

Une bande de sclérose cutanée s'étend sur la face antérieure des poignets et des avant-bras, presque jusqu'au pli du coude. Les clichés des mains révèlent une épiphysiolyse de l'extrémité distale des phalangettes, surtout nette en regard de l'ulcération de l'index gauche. Il n'existe pas de concrétions calcaires des parties molles.

2) - Les modifications du visage sont évidentes si l'on compare l'aspect actuel avec une photo d'identité vieille de 3 ans. On apprécie alors l'effilement du nez, l'amincissement des lèvres, l'apparition de nombreuses petites rides aux commissures labiales et à l'angle externe des yeux, contrastant avec l'aspect lisse du front et du reste de la face. L'ouverture de la bouche est limitée. De plus existe un exanthème violacé, non squameux, à contours indécis, prédominant sur les joues et le front, mais ne chevauchant pas le nez et n'atteignant pas le cuir chevelu.

3) - Le reste des téguments est normal : membres inférieurs, cou, thorax, abdomen sont épargnés, mais la peau y semble toutefois plus fine que normalement.

Le reste de l'examen clinique permet de noter :

- une dyspnée d'effort sans anomalies objectives. Pas de dysphagie.
- une discrète hypertrophie thyroïdienne, mais sans signes actuels d'accompagnement
- un signe de Chvostek, très augmenté par l'hyperpnée volontaire, sans phénomène de Trousseau concomitant
- une hypoplasie de l'émail dentaire.

Examens complémentaires

Hémogramme : 4.070.000 hématies, 5.280 leucocytes - Hb = 100 p.cent - VS = 14-34 -

Protides totaux 70 g/lit.

Albumine 45 g/lit. Globulines 25 g/lit.

A/G = 1,8, réaction de Kunkel- zinc 22°V.

Urines jaune citrin, louches, contenant d'assez nombreuses cellules épithéliales, de très rares leucocytes et hématies, quelques rares cellules rénales, pas de cylindres.

Absence d'albuminurie.

Absence de cellules LE et d'éléments en rosette.

Transit digestif : pas d'anomalies oesophagiennes ou gastriques pouvant être rapportées à une sclérodermie.

Cliché pulmonaire normal, en dépit de la dyspnée d'effort.

Fond d'oeil normal.

Une biopsie cutanée et musculaire enfin, lue par le Dr. MARTIN (coupe n°14.504) a confirmé le diagnostic de sclérodermie :

"le fragment cutané a un revêtement épidermique régulier, mais légèrement atrophique, le corps muqueux est réduit à 5 ou 6 assises cellulaires, parfois moins.

"La vitrée est très épaissie, et en continuité intime avec un collagène dermique épais, très dense, lamellaire, pratiquement dépourvu de

fibrocytes et d'éléments inflammatoires.

"Au sein de cette sclérose, on trouve des bouquets sudoripares plus ou moins atrophiques, sauf dans la région profonde où ils conservent encore une structure à peu près intacte.

"Dans l'hypoderme, on trouve un petit filet nerveux dont les gaines sont quelquefois vacuolisées et qui subit un début de dissociation scléreuse.

"Le fragment musculaire conserve partout une structure normale, sans perte de striation ; certains faisceaux sont légèrement dissociés par des trousseaux scléreux du même type que ceux du derme.

"Il peut très bien s'agir d'une sclérodermie qui n'est pas encore arrivée au stade ultime de son évolution".

Exploration parathyroïdienne

a) Au point de vue clinique, nous rappellerons l'existence d'un signe de Chvostek majoré par l'hyperventilation, l'absence de crises de tétanie spontanées, l'absence du phénomène de Trousseau, l'existence en revanche d'une hypoplasie de l'émail. Il s'agit donc d'une spasmodophilie. L'examen ophtalmologique systématique montre l'absence de cataracte.

b) Dosages statiques :

Calcémie	97, puis 104 mg/lit.
Calciurie	70, puis 210 mg/24 heures
Phosphorémie	38 mg
Phosphaturie	402 mg/24 heures
Rapport phosphaturie/phosphorémie : 10,4	

c) Epreuves dynamiques :

1) Epreuve de sollicitation parathyroïdienne à l'EDTA-Na₂

La perfusion en deux heures de 15 mg/kg d'EDTA-Na₂ soit 1 g, dans 500 cm³ de sérum glucosé isotonique produit une chute de la calcémie de 12,5 p.cent à la 2e heure (de 104 à 91 mg/litre) ; une heure après la fin de l'épreuve, la calcémie n'est qu'à 94 mg/lit. soit à 90,3 p.cent de sa valeur initiale.

<u>Heure</u>	<u>Calcémie</u>	<u>% de la valeur initiale</u>
0	104	100
2	91	87,5
Arrêt de la perfusion		
3	94	90,3

Il existe donc une insuffisance de la réponse parathyroïdienne à l'hypocalcémie provoquée, si l'on admet qu'une heure après la fin de l'épreuve, un sujet normal a une calcémie au moins égale ou supérieure à 92 p.cent du chiffre de départ (82).

2) Epreuve de freinage parathyroïdien par le chlorure de calcium

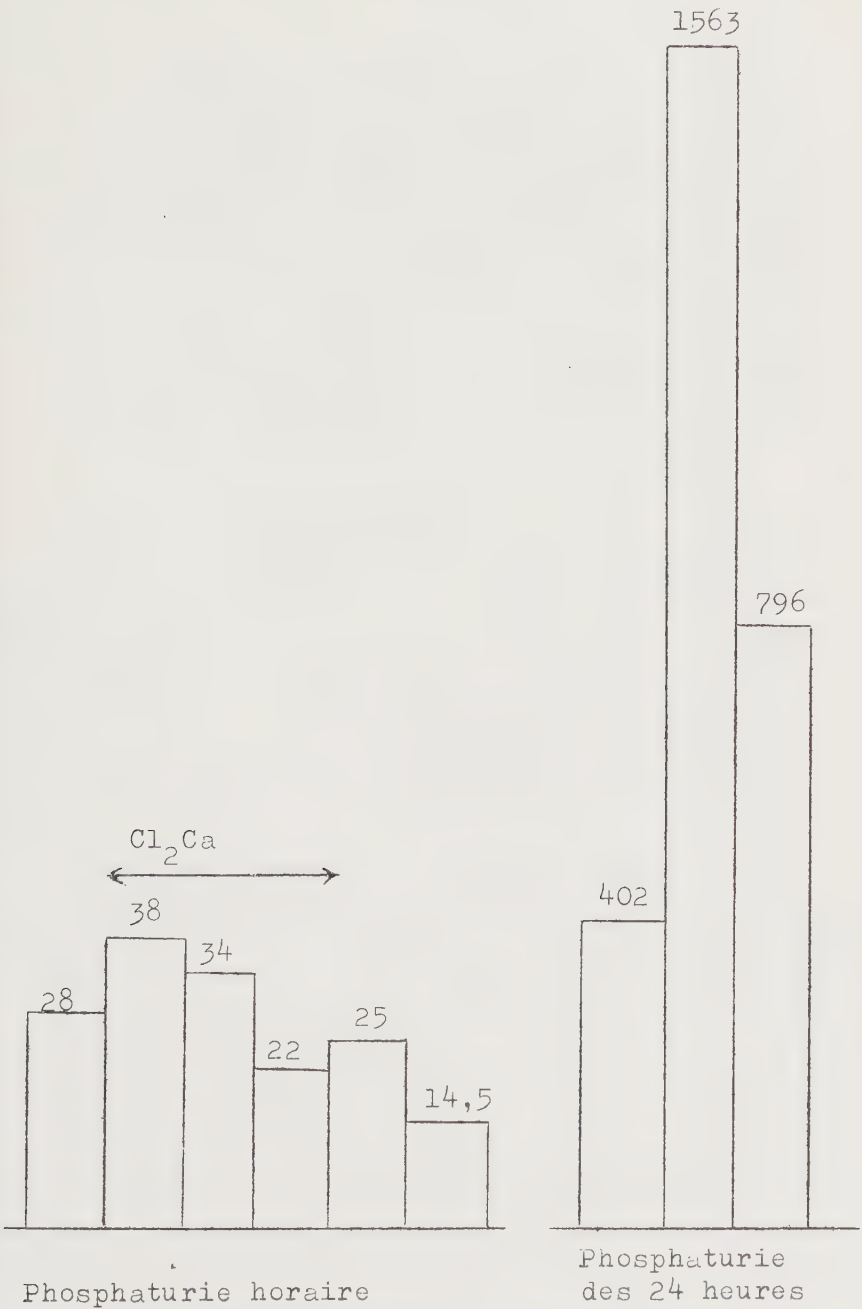
La perfusion en 3 heures de 3,33 g de Cl₂Ca dans 500 cm³ de sérum glucosé isotonique produit une poussée phosphaturique, portant à la fois sur l'élimination horaire, comparée à celle de l'heure précédant la perfusion, et sur l'élimination journalière, comparée à celle de la veille du test (1563 mg/24 heures au lieu de 402) ; c'est là une réponse analogue à celle qu'on observe chez l'hypoparathyroïdien franc.

Etude de la phosphodiurèse horaire

Heure	Concentration (mg/lit.)	Diurèse (ml)	Elimination (mg/heure)
0	174	162	28
1	91	420	38
2	100	340	34
3	57	310	22
arrêt de perfusion			
4	57	450	25
5	162	90	14,5

Etude de la phosphodiurèse des 24 heures

Jour	Phosphore		Diurèse (ml)	Créatinine	
	Concen- tration (mg/l)	Elimi- nation (mg/ 24h)		Concen- tration (mg/l)	Elimi- nation (mg/ 24h)
Veille du test	268	402	1.500	1	1,5
Jour du test	695	1.563	2.250	0,75	1,57
Len- demain du test	637	796	1.250	1,2	1,5



Evolution : C'est surtout l'histoire des échecs successifs, plus ou moins nets, des divers traitements institués. De mai à octobre 1959, la malade est traitée par la dexaméthasone (1,5 puis 1 mg/jour), le Stérandryl (25 mg/semaine), l'extrait thyroïdien (5 cg tous les deux jours). Elle dit se sentir mieux, mais on n'a observé aucune modification cutanée objective, et en octobre 1959, ce traitement est arrêté pour permettre une exploration isotopique du métabolisme calcique, pratiquée dans le laboratoire du Dr MILHAUD à l'Institut Pasteur.

L'étude à l'aide du Calcium 45 montra, en octobre 1959, un abaissement du fonds commun calcique (3.225 mg au lieu de 7.000 mg) et une diminution de la vitesse de renouvellement osseux du calcium (756 mg/24 heures au lieu de 900) soit les anomalies habituellement trouvées chez les spasmophiles.

L'absorption intestinale de calcium est à 47 p.cent ; le bilan calcique est positif : + 112.

Revue en février 1960, la malade signale la survenue d'éliminations calcaires à 4 de ses doigts (rappelons qu'initialement les radios des mains n'avaient montré aucune calcification des parties molles).

Le traitement par dexaméthasone-stérandryl extrait thyroïdien est repris faisant passer la malade par des alternances d'aggravation ou d'amélioration subjectives mais n'empêchant pas l'extension de la sclérodactylie. En mai 1962, deux nouveaux examens viennent renforcer l'hypothèse d'une insuffisance parathyroïdienne.

a) Le calcul de la clearance phosphorée qui donne à deux mesures successives les valeurs

de 1,5 et 3,2 cm³/minute, soit une moyenne de 2,35 cc/minute

b) Un nouveau test d'hypocalcémie provoquée à l'EDTA-Na₂ mais mené cette fois avec une dose plus forte (50 mg/kg) perfusée en 2 heures avec étude des variations calcémiques sur 24 heures.

Heure	Calcémie	% de la valeur initiale
0	100	100
2	76	76
arrêt de la perfusion		
6	84	84
12	85	85
24	91	91

Là encore l'insuffisance de la répartition calcémique est nette, puisqu'à la 12e heure, la calcémie n'est qu'à 85 p.cent de sa valeur initiale (N = 90 p.cent) et à 91 p.cent à la 24e heure (N = 95 p.cent).

Ces résultats joints au fait qu'en septembre-octobre 1962 apparaît une aménorrhée attribuée au traitement par l'hormone mâle, ininterrompu depuis 3 ans, font remplacer le traitement suivi jusqu'alors par l'injection bihebdomadaire de 100 unités d'extrait parathyroïdien (paratyrone/Byla) à partir de novembre 1962. En janvier 1963, après 2 mois de traitement, on note, pour la première fois depuis le début de la maladie, une amélioration objective de la peau qui se laisse facilement pincer au niveau des mains, tandis que la malade déclare se sentir mieux qu'avec le traitement précédent. On fait faire 3 injections hebdomadaires de parathyrone.

En février 1963, on note : une souplesse ac-

crue des téguments de la main, une meilleure ouverture de la bouche. Un mois plus tard, la malade déclare que son entourage a remarqué l'amélioration de son faciès. Cependant, la peau des doigts est toujours tendue, et il continue à s'y former des phlyctènes, qui sont pourtant, selon la malade, moins douloureuses et plus facilement guérissables qu'auparavant.

En résumé, sclérodermie généralisée, évoluant depuis 1956 chez une femme actuellement âgée de 38 ans, déclenchée semble-t-il par un choc émotionnel, d'évolution rapide et associée à une insuffisance parathyroïdienne relative, traduite par :

- des signes cliniques et métaboliques de spas-mophilie
 - les réponses aux épreuves dynamiques
 - l'abaissement de la clearance du phosphore.
- Le traitement par l'extrait parathyroïdien a amélioré très sensiblement l'état cutané.

o

Observation n°3

Madame LEH... Marie âgée de 57 ans est hospitalisée en novembre 1958 en vue d'un bilan endocrinien chez une malade souffrant de sclérodactylie avec atteinte bronchique.

Les troubles auraient commencé vers l'âge de 12-13 ans, par des crises vaso-motrices des extrémités, type syndrome de Raynaud. Mais ce n'est qu'à l'âge de 40 ans, en 1940, qu'on aurait parlé pour la première fois d'acrocyanose et de sclérodactylie, la malade consultant alors pour une aménorrhée apparue 8 mois auparavant. Le métabolisme basal ayant été trouvé diminué (-12 p.cent) il fut institué alors une opothérapie triple (ovarienne, surrénalienne et thyroïdienne), sous l'influen-

ce de laquelle le cycle se rétablit normalement de 1942 à 1950, date de la ménopause.

En 1956, apparaissent quelques troubles digestifs mineurs (dyspepsie et éructations). Mais depuis un an, c'est-à-dire depuis 1957, l'essentiel du tableau clinique est fait de manifestations respiratoires :

- au début de 1957, la malade se plaint de douleurs thoraciques droites, d'une raucité de la voix et d'une atteinte progressive de l'état général. Mais le cliché pulmonaire de juillet 1957 est normal, et l'on parle de douleurs rhumatismales.

- en août 1957, pourtant, on découvre un épanchement pleural, droit, fait d'un liquide citrin, riche en albumine, à formule lymphocytaire. En l'absence de toute donnée étiologique, cette malade est mise au traitement antibacillaire et à la corticothérapie : isoniazide, streptomycine, et delta-cortisone (30 mg/jour).

L'épanchement se tarit, mais les radiographies successives montrent la persistance d'une opacité de la base droite qui motive des bronchoscopies.

Deux bronchoscopies successives, faites à Vannes sont négatives. Une troisième, en janvier 1958, montre une sténose de la bronche lobaire inférieure droite sans signes de malignité.

Au cours de l'année 1958, les signes fonctionnels et généraux s'amplifient ; la malade est sujette à des accès dyspnéiques paroxystiques, avec toux sèche et respiration sifflante, sur un fond de gêne thoracique permanente. Elle maigrit.

Une nouvelle bronchoscopie en octobre 1958,

montre l'aspect ancien du rétrécissement bronchique inférieur droit qui est infranchissable, mais surtout permet de voir une extension de la sclérose à la lobaire supérieure et à la bronche souche, ainsi qu'une discrète atteinte du côté gauche.

Il n'existe cependant aucune présomption de malignité de cette sténose : ni irrégularité, ni tendance hémorragique.

C'est alors que la malade est hospitalisée dans le service du Pr. KLOTZ pour un bilan endocrinien.

1°- L'aspect de cette femme évoque la sclérodermie

Les doigts sont effilés, fuselés, raccourcis, leur peau est amincie, tendue, et ne peut se laisser plisser. Le visage est figé, les lèvres sont amincies, la bouche s'ouvre avec peine.

Le syndrome de Raynaud qui existe toujours aux membres supérieurs, atteint également les membres inférieurs. Au niveau du membre inférieur droit existent des signes d'artérite : claudication intermittente, abolition des battements de la pédieuse et de la tibiale postérieure.

2°- Le reste de l'examen clinique est négatif, en dehors des manifestations respiratoires qui ont amené la malade à consulter. Les téguments du tronc et des membres inférieurs sont normaux.

Examens complémentaires

Wassermann négatif - Urée sanguine 0,20 g/lit. urée urinaire 25,50 g/lit. Culot urinaire normal.

Hématies/minutes : 276 ; absence d'albuminurie
Radiographie du squelette : pas d'anomalies
de la structure osseuse

Clichés d'oesophage : pas de lésion oesophagienne évidente

Immuno-électrophorèse de sérum : "légère augmentation des gamma-globulines. Très nette augmentation des fractions bêta-globulines autres que la sidérophilline. Nette augmentation de la fraction alpha-2-globulines, identifiée à l' haptoglobine, et de la fraction pré-albuminique P".

Enfin un électromyogramme portant sur le jambier antérieur droit, le quadriceps droit, l'extenseur commun des doigts, l'orbiculaire des lèvres donne les résultats suivants :
"Dans le jambier antérieur, le quadriceps droit, l'extenseur commun des doigts, le tracé est par endroits sous-volté, mais surtout on constate de nombreuses unités polyphasiques, même en exploration monopolaire.

En outre, dans le quadriceps, en d'assez nombreux points, le tracé n'est pas riche.

Dans l'orbiculaire des lèvres, à droite, on constate un tracé nettement altéré, avec unités motrices nettement polyphasiques.

Conclusion : "modifications correspondant à ce que l'on trouve habituellement dans les collagénoses" (Dr CHAUMONT).

Bilan endocrinien

1) au point de vue thyroïdien, l'existence sur la radio du bassin, des traces lipiodolées d'injections intra-musculaires antérieures empêcha de faire une mesure de la fixation d'I 131. On peut néanmoins souligner que rien dans l'aspect de la malade n'évoquait une dysthyroïdie.

2) au point de vue surrénalien, un test de Thorn donna les résultats suivants
(en mg/24 heures)

	<u>Avant ACTH</u>	<u>Après ACTH</u>
17 CS	5,1	11,5
17 OH	3,1	9,9

résultats normaux

3) au point de vue parathyroïdien enfin, on note:
- cliniquement pas de crises de contractures. absence de signes de Chvostek et de Trousseau

- biologiquement :

dosages statiques :

calcémie 105 mg/l
calciurie 167 puis 135 mg/24 h
phosphorémie 28 mg/l
phosphaturie 200 puis 329 mg/24 h
rapport phosphaturie/phosphorémie = 11,5
clearance du phosphore = 4,5

Epreuves dynamiques

1- épreuve de sollicitation parathyroïdienne par l'EDTA-Na2

15 mg/kg d'EDTA-Na2 perfusés en 3 heures donnent les valeurs suivantes :

<u>Heure</u>	<u>Calcémie</u>	<u>% de la valeur initiale</u>
0	99	100
1	91	92
2	90	91
3	85	85,8
	arrêt de perfusion	
4	85	85,8

Ce tableau montre qu'il n'y a aucune réparation de l'hypocalcémie une heure après la fin de la perfusion: la calcémie est encore à 85,8 p.cent de sa valeur initiale.

Au cours de cette épreuve, il a été procédé également au dosage du calcium ionisé; alors qu'un sérum témoin en contenait 57, mg/l (ou 1,93 mM) avant toute perfusion, le sérum de notre malade n'en contenait que 53,3 mg (1,33 mM) avant l'épreuve, et 51,6 mg à la fin de la perfusion d'EDTA (1,27mM) ; ce dosage a été pratiqué selon la technique de J.P. SOULIER par le Dr DORMONT.

2- Epreuve de freinage parathyroïdien par le chlorure de calcium

La perfusion de 3,33 g de Cl_2Ca dans 500 cm³ de sérum glucosé isotonique en 3h² donne les résultats suivants, en ce qui concerne la phosphaturie horaire.

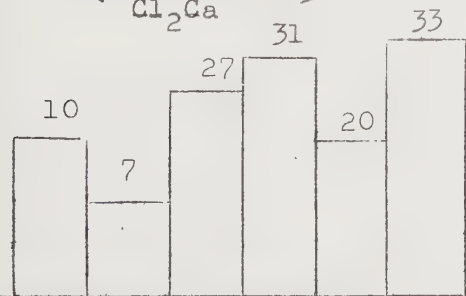
Heure	Concentration (mg/l)	Diurèse (ml)	Elimination (mg/h)
0	178	56	10
1	88	79	7
2	71	382	27
3	67	464	31
arrêt de la perfusion			
4	105	195	20
5	101	330	33

On observe une nette augmentation de la phosphaturie horaire. L'étude de la phosphaturie des 24 h donne les résultats suivants :

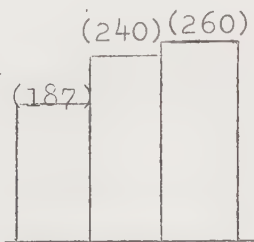
Jour	Phosphore		Diurèse de 24 h	Créatinine	
	Concen- tration (mg/l)	Elimi- nation (mg/24h)		concen- tration (mg/l)	Elimi- nation (mg/24h)
Veille test	240	187	760	1,15	0,88
Jour test	130	240	1850	0,52	0,96
Lendemain	1242	260	210	2,6	0,59

Il existe une augmentation de la phosphaturie de 29 p.cent le jour de l'épreuve par rapport au chiffre de la veille. Elle est cependant inférieure à la la phosphaturie le lendemain de l'épreuve. Un tel résultat ne peut permettre de conclusion formelle.

← Cl_2Ca →



Epreuve de perfusion calcique
(phosphaturie horaire)



J-1 J J+1
Epreuve de per-
fusion calcique
(phosphaturie jour-
nalière)

En résumé, sclérodactylie et sclérodermie du visage, avec localisation bronchique de la maladie, chez une malade ayant en outre, sans aucun signe de tétanie, ni d'hypoparathyroïdisme, une insuffisance de la remontée calcémique après perfusion d'EDTA-Na₂ et une clearance phosphorée abaissée ; ces données sont en faveur d'une insuffisance parathyroïdienne.

o

Observation n°4

Madame PER... Edith, âgée de 40 ans, sans profession, est hospitalisée en mai 1955 pour des douleurs, des troubles vaso-moteurs et trophiques des extrémités.

Le début de la maladie s'est fait 3 ans auparavant, la malade étant âgée de 37 ans, par un syndrome de Raynaud bilatéral, aggravé au bout de quelques mois par une gêne, puis une impossibilité d'extension des doigts de la main droite.

En 1957, la malade s'est mise à souffrir d'un point douloureux claviculaire gauche : la douleur très intense aurait été d'emblée rebelle aux antalgiques, ne cédant qu'aux sels d'or. Depuis elle n'apparaît que pour des périodes de 2 à 3 jours, avec une fréquence variable.

Ces troubles s'accompagnent d'une discrète atteinte de l'état général que traduit un amaigrissement de quelques kilogs.

A l'examen, la sclérodermie est frappante aux mains et au visage. Les mains sont cyanosées et froides, les doigts de la main droite sont repliés dans la paume, se laissant difficilement étendre. L'extension active est impossible. La peau à leur niveau est amincie,

adhérente aux plans profonds. On note un hipocratisme digital très marqué.

Au visage, l'atteinte est moins marquée, la peau y est fine, se laisse difficilement plisser. Il y a une discrète limitation de l'ouverture de la bouche.

Le reste de l'examen clinique apprend peu de choses. Mais on note qu'il existe une aménorrhée depuis 4 mois, que la malade se dit frileuse, et qu'elle a perdu ses poils axillaires et une partie de ses poils pubiens, depuis très longtemps, dit-elle.

Examens complémentaires

Hémogramme : 4.200.000 hématies, 8.400 leucocytes. Hb = 80 p.cent, VG = 0,95 neutrocytes ; 57 p.cent éosinocytes, 3 p.cent lymphocytes : 26 p.cent, monocytes 14 p.cent. Azotémie 0,50 g/lit. Glycémie : 0,87 g/lit. Pas d'albuminurie.

Des radios des mains objectivent le processus sclérodermique en montrant les altérations des phalanges distales : ostéolyse distale des deux index et du médus gauche, aspect pointu et condensé de l'annulaire et de l'auriculaire gauches.

Bilan endocrinien

1) le fonctionnement thyroïdien fut exploré d'abord, en raison de l'aspect général de la malade. Les résultats ne confirmèrent pas l'impression d'hypothyroïdie.

cholestérol total	3,06 g/lit.
métabolisme de base	+ 13 p.cent
fixation d'iode 131 :	6e heure 29 p.cent
	24e heure 40 p.cent

2) Test de Thorn

	<u>Avant ACTH (mg/24 h)</u>	<u>Après ACTH (mg/24h)</u>
17 CS	5	7
17 OH	0,8	1,4

3) Dosage de FSH : entre 5 et 25 unités/Souris

4) Exploration parathyroïdienne

- cliniquement, aucun signe clinique d'hypo-parathyroïdisme, pas de crises tétaniques
pas de signe de Chvostek ni de Trousseau, pas d'altérations dentaires. La cataracte n'a pas été recherchée.

- biologiquement, les dosages statiques sont les suivants :

calcémie 99 mg/lit. phosphorémie 30 mg/lit.

calciurie 150 mg/24h phosphaturie 577 mg/24 h

$$\text{rapport } \frac{P \text{ urinaire}}{P \text{ sanguin}} = 19$$

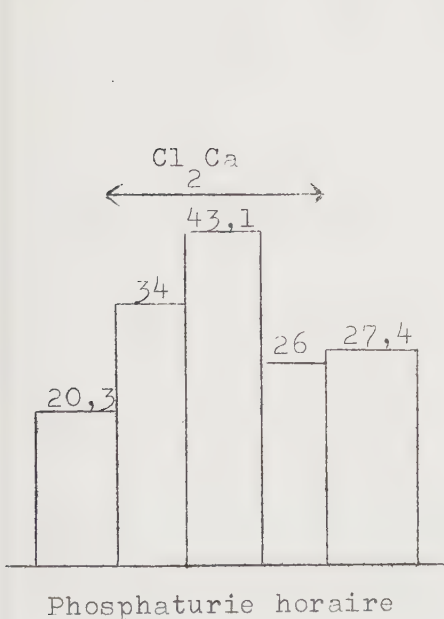
L'épreuve de perfusion calcique était la seule praticable en 1955. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après :

Etude de la phosphaturie horaire

<u>Heure</u>	<u>Concentration (mg/l)</u>	<u>Diurèse (ml)</u>	<u>Elimination (mg/heure)</u>
0	35	58	20,3
1	81	420	34
2	62,5	690	43,1
3	96	270	26
	arrêt de perfusion		
4	43	637,5	27,4

Etude de la phosphaturie journalière, de la veille au lendemain du test :

Jour	Phosphore		Diurèse (ml)	Créatinine	
	Concentration (mg/l)	Elimination (mg/ 24 h)		Concentration (mg/l)	Elimination (mg/ 24 h)
Veille du test	662,5	689	1.040	0,98	1,02
Jour du test	187,5	318,7	1.617	0,76	1,22
Lendemain	485	572,8	1.181	0,62	1,29



Epreuve de perfusion calcique

Les tableaux et les schémas ci-dessus montrent qu'au cours de la perfusion de calcium, la phosphaturie a tendance à s'élever, mais qu'en revanche la phosphaturie des 24 heures (que l'on tient pour la valeur la plus intéressante) est abaissée par rapport au jour qui précède et qui suit le jour du test. C'est là une réponse typiquement normale.

A la suite de son hospitalisation, la malade subit un essai de traitement par la Vitamine D₁, le glucalcium et la paratyrone injectable ; poursuivi 3 mois, ce traitement sembla apporter une certaine souplesse tégumentaire, sans faciliter la mobilité des doigts.

La malade ne se fit alors plus suivre que très irrégulièrement. Revue en 1957, elle présentait une aggravation de sa sclérodactylie qui était devenue bilatérale. Dans la paume de la main droite était apparue une nodosité dure évocatrice de maladie de Dupuytren. Un traitement chélateur par EDTA fut alors tenté, n'amenant qu'une amélioration subjective.

En résumé, sclérodermie à forme essentielle-ment sclérodactylique, chez une femme de 40 ans, dont le fonctionnement parathyroïdien semble normal, et chez laquelle le traitement vitamino-calcique et parathyroïdien s'est montré inopérant.

o

Observation n°5

Madame BER... âgée de 51 ans, est hospitalisée en 1954 pour l'association d'une sclérodermie et d'une cataracte.

La maladie a commencé 20 ans auparavant en 1933 par un syndrome de Raynaud typique, trai-

té successivement :

en 1934 par l'opothérapie ovarienne

en 1935 par une stellectomie droite, suivie au bout de quelques mois par une parathyroïdectomie.

Mais l'amélioration escomptée ne se produit pas, et l'année suivante, apparaît la sclérodermie qui aurait été d'abord oedémateuse, puis atrophique, atteignant d'emblée le visage ; elle gêne l'élocution et l'alimentation, elle s'accompagne rapidement d'un amaigrissement de 15 kgs.

En 1938, sont tentées sans succès des thérapeutiques de choc par lactoglobulines et auto-hémothérapie.

En 1942 apparaissent des plaies suppurées et prurigineuses au niveau des doigts. La vitaminothérapie A et D est suivie d'une amélioration nette, locale et générale (régression de la sclérodermie au niveau du tronc qu'elle avait fini par atteindre, reprise du poids). La malade arrête alors tout traitement.

Les années suivantes sont marquées par l'aggravation progressive de la sclérodactylie, l'apparition de troubles digestifs, et en 1953, d'une amblyopie, à marche rapide ; un an plus tard, seule la lumière est perçue à droite, les perceptions sont floues à gauche. C'est à ce moment que la malade est hospitalisée.

A l'examen clinique

C'est aux mains que prédominent les lésions. Les doigts sont en flexion permanente, certains sont raccourcis par la disparition de la 3e phalange, les ongles sont atrophiés. La peau est rétractée, adhère aux plans profonds, ne se laisse pas plisser. L'atteinte cutanée s'étend à la face dorsale des avant-bras. Les mains dans leur ensemble sont rouges, chaudes et sont en sudation abondante.

Le visage apparaît lisse, tendu, sans rides, semé de télangiectasies. L'ouverture de la bouche est limitée. L'opacité cristallinienne est visible à gauche. Un syndrome de Claude Bernard-Horner existe à droite, séquelle de la sympathectomie. Il n'y a pas d'atteinte tégumentaire du tronc, ni des membres inférieurs.

Le reste de l'examen clinique est normal. Il n'y a pas de canitie et la voix est normale.

Examens complémentaires

Les clichés des mains mettent en évidence une déminéralisation intense, avec amincissement de l'interligne au niveau du poignet droit. Il existe une flexion irréductible de la 2e phalange sur la première au niveau de tous les doigts. La phalangette des deux index a disparu. A droite, on note en outre la subluxation de la 2e phalange de l'index sur la première. Il n'existe pas de calcification des parties molles de la main.

Le transit oesophagien objective une certaine rigidité pariétale, déjà prévisible devant les troubles dyspeptiques.

Hémogramme : hématies : 3.900.000

Hb : 75 p. cent ; VG : 0,45

Leucocytes : 6.000 Neutrocytes : 58 p. cent

Eosinocytes : 3 p. cent ; Lymphocytes : 17 p. cent

Monocytes : 22 p. cent

V.S. : 30-64

Au point de vue endocrinien on note les 17 CS à 6 mg/24h et des FSH inférieurs à 25 unités. Souris, bien que la malade soit ménopausée depuis 2 ans et se plaigne de bouffées de chaleur.

En ce qui concerne les parathyroïdes

- cliniquement, il faut retenir, chez cette malade parathyroïdectomisée, la cataracte bilatérale d'apparition précoce, et une atteinte dentaire qui a nécessité des extractions multiples. Il faut noter par contre qu'il n'y a jamais eu de crises de tétanie .

- biologiquement, les dosages statiques montrèrent
- . calcémie 92 mg/l
- . calciurie 208 mg/ 24 h
- . phosphorémie 44 mg/l
- . phosphaturie 418 mg/ 24 h
- . P urinaire / P sanguin = 9,5

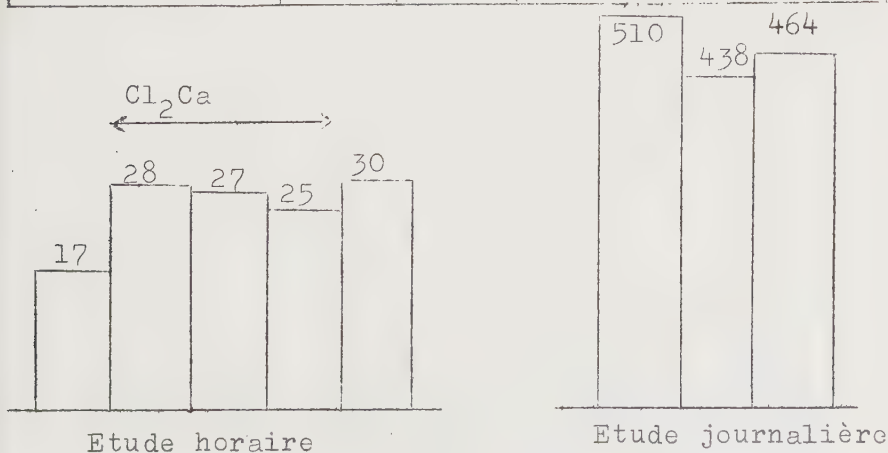
L'épreuve de perfusion calcique était le seul test dynamique praticable en 1954. Ses résultats furent les suivants :

- Etude de la phosphaturie horaire

Heure	Concentration (mg/l)	Diurèse (ml)	Elimination (mg/h)
0	68	250	17
1	133	212	28,19
2	68	408	27,74
3	110	236	25,96
	arrêt de la perfusion		
4	315	38	30,87

- Etude de la phosphaturie journalière de la veille ou du lendemain du test

Jour	Phosphore		Diurèse (ml)	Créatinine	
	mg/l	mg/24h		mg/l	mg/24h
Veille du test	340	510	1.500	0,74	1,12
Jour du test	226,6	438	1.934	0,63	1,21
Lendemain	566,6	464	820	0,88	1,08



Epreuve de perfusion calcique

En résumé, chez une femme de 54 ans, et souffrant d'une sclérodermie progressive, probabilité d'une insuffisance parathyroïdienne relative, en raison de la notion d'une parathyroïdectomie (qui n'a pas enrayé la marche de l'affection) et des troubles trophiques (cristalliniens et dentaires) des dosages statiques qui sont à la limite de la normale avec abaissement du rapport phosphaturie/phosphorémie.

Par contre l'épreuve de perfusion calcique ne nous paraît pas interprétable, la différence entre la phosphodiurèse des deux jours témoins et celle du jour de l'épreuve étant trop faible pour être significative.

o

Observation n°6

Madame GOD... Louise, âgée de 66 ans, est hospitalisée en vue d'un bilan endocrinien, pour sclérodermie généralisée, en février 1962.

Le début des troubles se situe 12 ans auparavant, 2 ans après la ménopause, par un syndrome de Raynaud tout à fait typique, évoluant au début par crises électivement déclenchées par le froid et respectant relativement le pouce ; puis entre les crises persiste une tuméfaction douloureuse des doigts, qui sont bientôt le siège de troubles trophiques, avec phlyctènes et ulcérations de cicatrisation difficile.

Divers traitements (infiltrations stellaires, veino-presseurs, vaso-dilatateurs en injections intra-humérales) ne donnent que des améliorations passagères.

A l'examen, la sclérodermie est évidente :
Les doigts sont effilés, de teinte ivoire, froids. La peau y est tendue, ne se laisse pas plisser. Il existe sur le médius gauche, une cicatrice blanchâtre et étoilée de la pulpe, un ongle incurvé ; sur l'index droit, une hyperkératose localisée de la 2e phalange, l'ongle est épais et strié.

L'aponévrose palmaire moyenne est intacte. La peau des avant-bras se plisse mal. On palpe des concrétions calcaires le long du bord cubital. Le visage a une teinte cireuse ; le nez est effilé, les rides sont peu marquées. Il existe une gêne à l'ouverture de la bouche, et une sensation de bride cervicale lors de l'extension de la tête.

On retrouve à la palpation des concrétions dures au-dessous de la rotule droite et au-dessous de la clavicule gauche.

Le reste de l'examen clinique est sensiblement normal, en dehors d'une T.A. à 18-10, la malade ne signale pas de dysphagie.

Examens complémentaires

Urée sanguine 0,35/lit., clearance uréique 72 p.cent, cholestérol 2,60 g, Hématies-minute = 350 : leucocytes-min. 3.000

Hémogramme : 5.110.000 hématies, 7.200 leucocytes, neutrocytes 60 p.cent, éosinocytes 3 p.cent, lymphocytes 35 p.cent, monocytes 2 p.cent, V.S. 5-10.

Recherche des cellules de Hargraves négative.

Wassermann : négatif

Protides totaux : 78 g/lit.

Les clichés du squelette mettent en évidence les concrétions calcaires perçues cliniquement, et en révèlent d'autres au niveau des deux derniers doigts de la main droite, il s'agit donc d'un syndrome de Thibierge-Weis-

senbach typique. Il existe en outre une discrète décalcification du squelette, une ostéolyse de la phalangette de l'index droit, quelques éperons périostés sur le métacarpien.

La radiographie systématique de l'oesophage montre un mégaoesophage au-dessus d'une zone rétrécie dont une oesophagoscopie montre le caractère non organique. Il existe une certaine fragilité de la muqueuse oesophagienne.

Bilan endocrinien

1) Glande thyroïde

Il existe chez cette femme de 66 ans une petite dépilation des sourcils, de la frilosité, de la constipation, une légère infiltration prétiibiale.

Le cholestérol est à 2,60 g.

La fixation d'iode radio-actif au niveau de la glande est de 14 p.cent à la 6e heure, 30 p.cent à la 24e heure (fixation insuffisante). La cartographie est normale.

2) Parathyroïdes

Cliniquement, il n'y a pas de crises de tétanie, ni de signe de Chvostek ni de phénomène de Trousseau, et l'hyperpnée volontaire ne les fait pas apparaître. Nous signalerons toutefois une opalescence cristallinienne bilatérale (mais bien banale à cet âge) et la perte de la presque totalité des dents.

Les dosages statiques donnent des chiffres normaux :

Calcémie 100 mg/litre

Calciurie 185 mg/24 h

Phosphorémie 40 mg/litre

Cependant la clearance du phosphore est basse: 5,3 cm³ et surtout aux épreuves d'hypocalcémie provoquée par l'EDTA-Na₂ pratiquée sur 24 heu-

res avec une dose de 50 mg/kg perfusée en 2 heures, montre que l'hypocalcémie persiste à la 12e heure et à la 24e heure.

Heure	Calcémie	Pourcentage de la valeur initiale
0	100	100
2	76	76
6	arrêt de la perfusion	
	?	?
		(incident technique)
12	93	93
24	91	91

Il existe donc un défaut de la réponse parathyroïdienne à l'hypocalcémie provoquée.

Evolution

On met la malade à un traitement comprenant :

Extrait thyroïdien 4 cg/jour
Vitamine D2 2,5 mg/jour
Vaso-dilatateurs

Une certaine amélioration du syndrome de Raynaud est observée, mais elle n'est pas durable. Au bout de 3 mois, on remplace ce traitement par une injection tri-hebdomadaire de 100 unités de Paratyrone Byla. Trois mois plus tard, on constate une amélioration du pli cutané, des phénomènes vaso-moteurs, de l'état général, et surtout une normalisation de la clearance phosphorée : 7,9 cc/minute ; en septembre 1962, 9 cc/minute en décembre 1962. Cependant les doigts portent toujours des ulcérations. Le traitement par la Paratyrone est néanmoins poursuivi et un nouveau test à l'EDTA Na2 en février 1963 est normal.

Heure	Calcémie	Heure	Calcémie
0	101	6	100
2	88	12	99
arrêt de la perfusion		24	100

En résumé, syndrome de Thibierge-Weissenbach chez une femme de 66 ans, chez laquelle en l'absence de toute manifestation clinique, une insuffisance parathyroïdienne peut être suspectée sur l'abaissement de la clearance phosphorée et les résultats de l'épreuve à l'EDTA-Na₂. Un traitement par l'extrait parathyroïdien normalise ces résultats, apporte un argument supplémentaire à l'hypothèse de l'hypoparathyroïdie, mais n'a que des effets modestes sur la sclérodermie.

o

Observation n° 7

Madame URB... Blanche, âgée de 62 ans, est hospitalisée en mars 1960 pour une acrosclérose en vue d'un bilan endocrinien.

L'acrosclérose existe depuis 4 ans environ mais s'est accentuée depuis 1 an. Son apparition a été secondaire à un syndrome douloureux de l'hémiface gauche (?). Elle est assez modérée: la peau des doigts est fine et se laisse mal plisser. Les doigts paraissent raccourcis.

La peau du visage est également très fine, mais les rides persistent. Il existe une sensation de "bouche en feu". Le tronc et les membres inférieurs sont indemnes. Il n'y a ni gêne à la déglutition, ni gêne respiratoire et les clichés oesophagiens sont normaux.

La malade signale qu'à l'âge de 15 ans, elle a eu un goitre.

Examens complémentaires

V.S. = 16-33

Culot urinaire : urines claires ; rares cellules, et leucocytes ; hématies très rares ; pas de cylindres ni d'éléments microbiens

Pas d'albuminurie

Azotémie : 0,30 g/l

Coefficient de Van Slyke : 65 p. cent

PSP : 34 p. cent, Urée urinaire : 15 g %.

Les clichés ne montrent aucune calcification des tissus mous, en dehors d'une masse calcifiée ,

latéro-trachéale droite, visible sur la radio pulmonaire (goitre endothoracique calcifié ?)

Exploration surrénale normale

	avant ACTH	après ACTH
17 CS	7,2 mg/24h	12 mg/24h
17 OH	3 mg/24h	10 mg/24h

Au point de vue parathyroïdien

- cliniquement, aucune crise de contracture.
Pas de signe de Chvostek ni de Trousseau

L'examen des cristallins montre une "sclérose banale, ne paraissant pas en rapport avec la sclérodermie".

Une épreuve d'hypocalcémie provoquée donne les résultats suivants :

Heure	Calcémie	% de la valeur initiale
0	102	100
2	86	84,3
	arrêt de la perfusion	
3	87	85,3

(avec 1,5 g d'EDTA perfusé en deux heures)

La calcémie tombe à moins de 90 p.cent à la 2e heure et n'atteint pas 92 p.cent 1 heure après la fin de la perfusion. Il y a donc une lenteur anormale de la réponse parathyroïdienne à l'hypocalcémie. Un traitement par l'AT 10 (2mg/jour) est entrepris, mais la malade est perdue de vue.

En résumé, chez une femme de 62 ans, atteinte d'une acrosclérose modérée, existence d'une insuffisance parathyroïdienne relative lors de l'épreuve d'hypocalcémie provoquée à l'EDTA-Na2.

o

Observation n° 8

Madame DOR... Anne-Marie ne se présente pas a priori comme une sclérodermique, mais comme une rhumatisante. Cette femme de 59 ans est hospitalisée en avril 1960 pour une polyarthrite fébrile dont les crises se succèdent chez elle depuis l'âge de 14 ans, touchant les grosses articulations (genoux, chevilles, poignets, coudes) tous les 3 à 5 ans au début, plus souvent par la suite. En 1955, la découverte d'une lésion valvulaire a signé le diagnostic de maladie de Bouillaud.

A l'entrée dans le service, cette malade est fatiguée, fébrile (38°8) pâle, immobilisée par les douleurs. Celles-ci siègent au poignet gauche, à la métacarpo-phalangienne du médius gauche, aux deux genoux, à la cheville droite, aux interphalangiennes du pied droit ; les articulations en question sont rouges, chaudes, douloureuses et légèrement tuméfiées.

L'examen cardio-vasculaire note une arythmie, un souffle systolique de pointe peu intense mais invariable et un souffle d'insuffisance aortique. La T.A. est à 13/7. Il existe quelques râles sous-crépitaux aux deux bases. C'est au cours de l'examen systématique qu'on a l'attention attirée par les doigts de la malade, dont la peau se laisse mal plisser, semble collée aux plans osseux.

L'interrogatoire révèle alors l'existence indiscutable de crises vaso-motrices de type Raynaud.

Le diagnostic de sclérodactylie est envisagé et confirmé ultérieurement par le Docteur RUBENS-DUVAL à qui la malade est montrée en consultation, ainsi que par une biopsie de peau, lue par le Dr. E.MARTIN (n° 15.977, le 15 juin 1960).

"L'épithélium de ce fragment cutané est assez nettement aminci, réduit à 2 à 4 couches cellulaires. Le derme et l'hypoderme sont constitués par une lame de sclérose assez dense, contenant des fibres élastiques fragmentées, quelques faisceaux musculaires lisses intacts et des glandes sudoripares atrophiées. Un tel aspect peut se voir au cours de sclérodermies".

Examens complémentaires

Urée : 0,25 g/lit. Glycémie : 0,90 g/lit.

Wassermann négatif - VS = 38-82 -
 Réactions de Wealer-Rose = négative
 Protides totaux 66 g/litre
 Sérine/globuline 1,17
 globulines α_1 3,5 p.cent
 " α_2 6,4 "
 béta 12,5 "
 gamma 23,6 "
 Clichés d'oesophage : normaux

Du point de vue parathyroïdien

Cliniquement, ni crises tétaniques, ni signe de Chvostek ou de Trousseau, les cristallins sont normaux. La calcémie est à 100 mg/l. La perfusion en 2 heures de 1,50 g d'EDTA-Na2 dans 500 cm3 de sérum glucosé donne les résultats suivants :

Heure	Calcémie	Pourcentage de la valeur initiale
0	92	100
2	83	90,2
	arrêt de la perfusion	
3	80	86,2

La chute calcémique reste dans les limites de la normale. Mais elle continue à s'accroître après l'arrêt de la perfusion ce qui témoigne d'une mauvaise réactivité parathyroïdienne.

La malade sort du service avec un traitement de Dexaméthasone-Extencilline, destiné à traiter son rhumatisme. Il semble qu'au cours de l'hospitalisation ce traitement ait eu une action favorable sur son état cutané, au moins subjectivement.

En résumé, chez une femme de 59 ans, sclérodactylique et surtout rhumatisante, mise en évidence d'une faiblesse légère de la réponse parathyroïdienne à l'hypocalcémie.

Observation n°9

Madame BOU... Fernande, 68 ans, est hospitalisée en vue d'un bilan parathyroïdien, pour une sclérodermie généralisée qui est suivie et traitée depuis 2 ans dans le service de notre maître, le docteur BOLGERT à l'hôpital Saint-Louis. Il s'agit d'une ancienne basedowienne thyroïdectomisée, dont l'observation a déjà été publiée par BOLGERT et coll. en 1962 (20). Nous nous bornerons à reprendre les points qui nous paraissent dignes d'attention dans cette observation.

- A 33 ans, constitution progressive d'un syndrome d'hyperthyroïdie, diversement traité, et notamment par de la radiothérapie thyroïdienne et aboutissant finalement à une thyroïdectomie subtotale pratiquée en 1948 à 54 ans.

- En 1959, apparition très progressive des modifications de la peau des bras et des avant-bras, qui s'indure, s'épaissit, perd sa souplesse. Un traitement corticoïde (dexaméthasone et prednisone) n'empêche pas l'extension du processus.

- En janvier 1960, hospitalisation à l'hôpital Saint-Louis pour sclérodermie généralisée, rendant cette malade grabataire depuis 2 mois. La peau de tout le corps, sauf au niveau du visage et du dos, est épaissie, dure, cartonnée, marbrée de traînées brunâtres, le processus prédominant aux avant-bras et aux jambes. Les doigts dont la peau assez curieusement a gardé une certaine souplesse ont les ongles bombés.

Aux jambes, existent plusieurs ulcérations à fond rosé, très douloureuses.

Au niveau des seins, les mamelons et l'aréolo-

le ont gardé leur souplesse et font une saillie en verre de montre à travers un anneau fibreux qui limite l'aréole à sa périphérie.

La peau de la région cervicale présente les traces évidentes de la radiothérapie antérieure. Une biopsie cutanée confirme le diagnostic de sclérodermie. Le reste de l'examen clinique montre une T.A. à 16/8, une chute des poils axillaires, une exophtalmie résiduelle post-opératoire importante, une curieuse dépigmentation "en lunettes" périoculaire d'apparition récente, dit la malade.

L'évolution sera marquée pendant 2 ans d'alternances d'aggravations et d'améliorations, celles-ci semblant surtout attribuables à un traitement combinant extrait thyroïdien (15 cg/jour), novocaïne intraveineuse quotidienne en longues séries et pénicilline, + Vit. D2.

On assiste à la cicatrisation lente des ulcérations existantes, mais à l'éclosion de nouvelles lésions ulcéro-bulleuses, à l'apparition de thromboses vasculaires.

- En août 1960, apparition insidieuse d'une ischémie de l'index droit, aboutissant à l'amputation en octobre 1960.
- En août 1962, découverte fortuite d'une abolition des battements de l'humérale gauche.

Mais dans l'ensemble, au cours de ces deux ans d'hospitalisation une amélioration incontestable s'est produite et la malade autrefois grabataire a récupéré sa liberté de mouvement. Pendant cette période, de nombreux examens ont été pratiqués, nous en retiendrons :

- une exploration thyroïdienne, elle confirme l'efficacité de la thyroïdectomie ; méta-

bolisme basal + 3 p.cent.

Fixation d'iode radio-actif 8e heure : 6 p.cent;
24e heure : 0 p.cent (Dr.VALLÉE).

- une exploration surrénale :

	<u>Avant ACTH</u>	<u>Après ACTH</u>
17 CS	7,20 mg/24 h	10,70 mg/24 h
17 OH	7,60 mg/24 h	11,90 mg/24 h

- un dosage de FSH : > 50 unités/Souris
(chiffre normal chez cette femme ménopausée).

- des calcémies multiples qui ont donné des valeurs variant largement entre 90 et 120 mg/l.
En moyenne : 100 mg/l. Calciurie : 360 mg/24 h,
phosphorémie : 35 mg/lit.

- L'exploration radiologique du tube digestif
a été normale.

En novembre 1962, la malade est hospitalisée
à Bichat en vue d'un test à l'EDTA-Na2 et d'une
exploration isotopique de son métabolisme
calcique.

Le test à l'EDTA-Na2 est pratiqué le 27 décembre 1962 : perfusion en 2 heures de 500 cm³ de sérum glucosé isotonique contenant 50 mg/kg de chélateur, avec étude de la réparation calcémique sur une durée de 24 h. Les résultats sont les suivants :

<u>Heure</u>	<u>Calcémie (mg/lit)</u>	<u>Pourcentage de la valeur initiale</u>
0	105	100
2	76	72,3
arrêt de la perfusion		
6	86	81,9
12	93	88,5
24	96	91,3

Après l'arrêt de la perfusion la calcémie de la 12e heure reste en dessous de 90 p.cent de

la valeur initiale et celle de la 24^e heure est au dessous de 95 p.cent de la valeur initiale. Nous considérons qu'il y a là une faiblesse de la réactivité parathyroïdienne à l'hypocalcémie.

L'exploration isotopique par le Ca 45 des métabolismes calciques, pratiquée à l'Institut Pasteur dans le laboratoire du Dr. MILHAUD, donne les résultats suivants :

Calcémie	102 mg
Fonds commun	3,3 g (normale 6 à 7 g)
Calciurie	62 mg/jour
Calcium fécal endogène	: 146 mg/jour
Anabolisme osseux	: 590 mg/jour (normale 900 mg environ)
Catabolisme osseux	: 815 mg/jour
Bilan	: -225 mg/jour
Pourcentage d'absorption intestinale	: 0 p.cent

Ces chiffres extériorisent un trouble sévère du métabolisme calcique. Nous y retrouvons, comme chez les hypoparathyroïdiens, l'abaissement important du fonds commun calcique et de l'anabolisme osseux. Mais surtout, on ne peut manquer d'être frappé par l'absence d'absorption intestinale de calcium, qui mérite certainement de plus amples commentaires.

En résumé : femme de 68 ans, ancienne basedowienne traitée par radiothérapie puis thyroïdectomie subtotale, chez laquelle, 10 ans après l'intervention, apparaît une sclérodémie diffuse, d'évolution sévère, avec ulcérations et thromboses vasculaires. L'hypocalcémie provoquée met en évidence une insuffisance fonctionnelle parathyroïdienne. L'exploration isotopique montre des troubles sévères du métabolisme calcique.

o

Observation n° 10

M STI..., âgé de 21 ans est adressés au service

par le service du Professeur GARCIN (Salpêtrière) pour possibilité de sclérodermie avec troubles du métabolisme calcique, le 8 septembre 1962.

3 ans auparavant, à 18 ans, le malade remarque que ses deux mains deviennent froides, violacées, que les doigts se rétractent lorsqu'il les plonge dans l'eau froide. En juillet 1959, paralysie faciale droite du type "a frigore" régressant totalement en quelques mois.

En septembre 1959, à la suite d'un accident de voiture, plaie du bord cubital de la main droite, nécessitant une greffe cutanée. A la suite de ce traumatisme, l'auriculaire se met en crochet irréductible et après de multiples tentatives orthopédiques, on est amené à l'amputer (1960). A cette époque d'ailleurs, les autres doigts de la main commencent à se déformer en crochet. Enfin en 1961 les mêmes phénomènes intéressent progressivement les doigts de la main gauche, tandis que le malade note l'apparition de troubles vaso-moteurs aux 2 pieds.

Il faut signaler la découverte fortuite en 1959 d'une albuminurie et d'une hypertension artérielle (chiffres non précisés) qui auraient disparu à la suite d'une amygdalectomie.

A l'entrée dans le service, on remarque que les doigts sont très effilés, moites et rouges. Leur extension complète est impossible, on note une discrète amyotrophie des éminences thénar et hypo-thénar. Le visage, le thorax, les pieds sont indemnes. Il faut noter l'importance de l'hypersudation des membres inférieurs. Le reste de l'examen clinique est entièrement normal. L'état général est excellent (1,76 m ; 70 kg).

Examens complémentaires :

Urée : 0,45 g/l ; Glycémie : 0,85 g/l ; Hémogramme : 4.500.000 hématies, 8.500 leucocytes ; Neutrophocytes : 69 p. cent ; Eosinocytes : 4 p. cent ; Lymphocytes : 16 p. cent ; Monocytes : 11 p. cent
VS = 5-11 ; Absence de cellules de Hargraves ; culot urinaire normal : hématies-minute = 150 ; radio des mains, de l'oesophage, des poumons : normale.

Exploration parathyroïdienne

- cliniquement, on ne note ni crises tétaniques ni signe de Chvostek, ni phénomène de Trousseau, l'épreuve d'hyperpnée est négative. Les cristallins sont normaux. Un électro-myogramme ne montre aucune activité répétitive.

- biologiquement, la calcémie mesurée à plusieurs reprises varie de 98 à 103 mg (moyenne 101 mg/l) la calciurie de 152 à 230 mg/24 h (en moyenne 164 mg / 24 h) la phosphorémie de 32 à 40 mg/l. La phosphaturie mesurée une seule fois était à 3 g/24 h. Ce chiffre élevé n'a pas été confirmé par d'autres dosages.

Un test à l'EDTA-Na₂ (50 mg/kg de poids perfusé en 2 heures dans 500 ml de sérum glucosé) donne les résultats suivants :

Heure	Calcémie (mg/l)	Heure	Calcémie (mg/l)
0	96	6	106
2	79	12	102
arrêt de la perfusion		24	97

Donc une excellente correction de l'hypocalcémie provoquée, puisque dès la 6e heure (4 h après la fin de la perfusion) la calcémie est au-delà de son chiffre initial.

En octobre 1962, ce malade est transféré à l'Hôpital Pasteur en vue d'une étude isotopique de son métabolisme calcique.

Calcémie	109 mg
Fonds commun calcique	5,4 g (normale 6 à 7 g)
Calciurie	188 mg/jour
Calcium fécal endogène	228 mg/jour
Anabolisme osseux	815 mg/jour
(N = 900 mg/jour environ)	

Catabolisme osseux :	968 mg/jour
Bilan	- 153 mg/jour

Pourcentage d'absorption intestinale : 26 p.cent

On constate une diminution du fonds commun calcique et de l'anabolisme osseux, une légère insuffisance de l'absorption intestinale.

En résumé, sujet de 21 ans, souffrant de sclérodactylie depuis 2 ans chez lequel le test d'hypocalcémie provoquée met en évidence une excellente réactivité parathyroïdienne, mais présentant néanmoins des troubles du métabolisme calcique décelés par l'exploration isotopique. La fonction parathyroïdienne est normale.

Obs. Nom, âge, sexe, date	Type et extension de la sclérodermie	Durée d'évolution	Antécédents notables	Spasmophilie (Chvostek Trousseau Hyperpnée)	Troubles trophiques	Calcémie
1 SAC...F 70 ans 1959	sclérodactylie mains, pieds, visage	42 ans	0	0	cataracte bilatérale	90
2 PRI...F 34 ans 1959	sclérodactylie mains, visage	3 ans		Chvostek + hyperpnée +	hypoplasie de l'émail dentaire	97-104
3 LEH...F 57 ans 1958	sclérodactylie mains visage sténose bron- chique	40 ans	hypothy- roïdie (?)	0	0	105
4 PER...F 40 ans 1955	sclérodactylie mains visage	3 ans		0	0	99
5 BER...F 51 ans 1954	sclérodactylie main. visage oesophage	20 ans	stellec- tomie parathy- roïdec- tomie	0	cataracte bilatérale précoce, at- teinte dentaire	92

Obs. Nom, âge, sexe, date	Calcémie des 24 h	Phospho- rémie	Phos- phatu- rie des 24 h	P urin. P sang.	Cléarence du P	Perfusion calcique	Test à l'EDTA Na2	Autres signes endo- criniens
1 SAC...F 70 ans 1959	71	27	305	12,7		?	normal	
2 PRI...F 34 ans 1959	70-210	38	402	10,5	2,35	hypo- para- thyr.	hypopa- rath.à 2 re- prises	petit goitre
3 LEH...F 57 ans 1958	167-135	28	200-324	11,5	4,5	?	hypopa- rath.	
4 PER...F 40 ans 1955	150	30	577	19		normale	-	faibles- se sur- rénale
5 BER...F 51 ans 1954	208	44	418	9,5		?	-	hypopi- tuita- risme ?

ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

Obs. Nom, âge, sexe, date	Type et extension de la sclérodermie	Durée d'évolution	Antécédents notables	Spasmophilie (Chvostek Trousseau Hypernée	Troubles trophiques	Calcémie
6 GOD...F 66 ans 1952	syndrome de Thibierge-W. mains, visage, oesophage	12 ans		0	cataracte, perte de dents	100
7 URB...F 62 ans 1960	sclérodactylie	4 ans	goitre de l'adolescence	0	0	102
8 DOR...F	sclérodactylie	?	rhumatismes			100
9 BOU...F 68 ans 1962	sclérodermie diffuse		RX thyr. thyroïdectomie pr. Basedow	0	cataracte	106
10 STI...H 21 ans 1962	sclérodactylie	2 ans		0	0	101

Obs. Nom, âge, sexe, date	Calciurie des 24 heures	Phospho- rémie	Phos- phaturie des 24 h	<u>P urin.</u> <u>P sang.</u>	Clearan- ce du P	Perfu- sion calci- que	Test à l'EDTA- Na2	Autres signes endocrin.
6 GOD...F 66 ans 1952	185	40			5,3 norma- lisée après parath.	-	hypopa- rath. réparé ap. pa- rathor.	hypo- thyroï- die
7 URB...F 62 ans 1960							hypo- parath.	
8 DOR...F							sub- normal	
9 BOU...F 68 ans 1962	360	35					hypopa- rath.	exoph- thalmie post- opérat.
10 STI...H 21 ans 1962	164	36	3000				normal	

ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

(suite)

ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

-:-

La sclérodermie comporte classiquement 3 grandes formes cliniques (23, 24, 39, 94, 144):

- les sclérodermies localisées (morphées)
- la sclérodermie oedémateuse
- la sclérodermie généralisée progressive dans laquelle on peut distinguer :

. L'acrosclérose ou sclérodactylie, dans l'immense majorité des cas, précédée par un syndrome de Raynaud.

. La forme dite sclérose généralisée diffuse, où souvent les phénomènes angiospastiques font défaut et où les extrémités peuvent être respectées.

Les 10 sclérodermiques dont nous venons de rapporter les observations (9 femmes et 1 homme) étaient tous atteints de la forme dite généralisée progressive de la maladie, comportant chez tous sauf un (Obs. Bou... atteinte de la forme diffuse) une acrosclérose apparue à la suite d'un temps plus ou moins long, où ces malades ne souffraient que d'un syndrome de Raynaud, diversement associée à des modifications tégumentaires de la face et du reste du corps. Aucun de ces dix malades n'était atteint d'une forme localisée de la maladie ou d'une forme oedémateuse. Nous avons porté chez cinq d'entre eux le diagnostic d'hypoparathyroïdie, chez trois celui d'euparathyroïdie, deux sont considérés comme douteux (cf. tableau récapitulatif).

I°- Les cinq malades hypoparathyroïdiens sont Mmes PRI., LEH., GOD., URB., BOU. ...

- Mme PRI... est une spasmophile aux signes cliniques éloquents (Chvostek majoré par l'hyperpnée volontaire (75, 79) avec abaissement de la clearance phosphorée, et positivité des tests à l'EDTA-Na₂ et à la perfusion calcique.
- Mme LEH... a un abaissement de sa clearance phosphorée et une positivité du test à l'EDTA-Na₂
- Mme GOD... atteinte de syndrome de Thibierge-Weissenbach a un abaissement de sa clearance phosphorée et une positivité du test à l'EDTA-Na₂ qui l'un et l'autre se corrigent après traitement par l'extrait parathyroïdien.
- Mme UBR... a un test à l'EDTA-Na₂ positif.
- Mme BOU... a un test à l'EDTA-Na₂ positif et a de plus subi dans le passé de la radiothérapie préthyroïdienne et une thyroïdectomie qui constituent à nos yeux des facteurs adjuvants à la survenue d'une insuffisance parathyroïdienne fruste. Des statistiques récentes (48, 122, 163) ont mis l'accent sur la fréquence insoupçonnée de cette complication de la chirurgie thyroïdienne. En utilisant son test au phytate FOURMAN (48) trouve 24 p.cent d'hypoparathyroïdies sur 82 thyroïdectomies, WADE (163) en trouve 4,5 p.cent en se basant uniquement sur les signes cliniques (tétanie, cataracte, anxiété) et les dosages statiques sans recourir aux épreuves dynamiques.

En résumé, dans le seul cas de Mme URB... le diagnostic s'est appuyé uniquement sur le résultat du test d'hypocalcémie provoquée, dont nous avons précédemment rappelé la valeur. Dans les 4 autres cas, ce test a été étayé par au moins un autre argument (clearance phosphorée, spasmophilie associée, anamnèse évocatrice).

2°- Nos 3 malades euparathyroïdiens sont Mmes SAC..., PER..., et Mr. STI...

- Mme SAC... a une calcémie à la limite inférieure de la normale (90 mg/lit), un test à l'EDTA négatif, et une épreuve de perfusion calcique ininterprétable.

- Mme PER... a des dosages statiques normaux, un rapport P urinaire/P sanguin normal et comme il est de règle chez les sujets normaux une profonde dépression de sa phosphadiurèse sous perfusion calcique. Le test à l'EDTA-Na2 n'était pas encore au point lorsque cette malade a été étudiée.

- Mr. STI... a des dosages statiques parfaitement normaux (calcémie entre 98 et 103 mg) et une excellente réparation de l'hypocalcémie provoquée par l'EDTA.

3°- Nos 2 malades douteuses sont Mmes DOR.. et BER..

- Mme DOR.. a sous EDTA-Na2 une calcémie qui ne descend pas anormalement bas. Mais cette chute s'accroît après l'arrêt de la perfusion. Ce caractère plaide assez nettement en faveur de l'insuffisance réactionnelle des parathyroïdes. Nous préférons cependant par souci de rigueur, ranger cette réponse atypique dans la catégorie "douteuse" car nous n'avons pas d'autre argument en faveur d'un hypoparathyroïdisme, chez cette malade.

- Mme BER.. n'a pas eu de test d'hypocalcémie provoquée, et son épreuve de perfusion calcique n'est pas démonstrative. Nous n'avons chez elle que des éléments de présomption en faveur d'une hypoparathyroïdie, à savoir :

- l'abaissement à 9,5 du rapport P urinaire/P sanguin

- surtout la notion d'un antécédent de parathyroïdectomie destinée à enrayer la marche de sa sclérodermie (et qui fut un échec). Il nous manque malheureusement le compte rendu histologique de la pièce d'exérèse qui seul pourrait témoigner que la parathyroïdectomie a été réelle

- l'existence d'une cataracte bilatérale et des troubles dentaires.

En conclusion une malade sur nos 3 euparathyroïdiens et une autre sur nos 2 "douteuses" n'ont pu avoir le test fonctionnel essentiel : l'hypocalcémie provoquée. C'est dire que nous

pensons être resté en dessous de la réalité en ne chiffrant qu'à 5 le nombre d'hypoparathyroïdies trouvées sur 10 sclérodermiques.

Le tableau récapitulatif de nos cas permet de se rendre compte que les hypoparathyroïdiens ne se distinguent des autres malades ni par la forme clinique de la sclérodermie, ni par la durée d'évolution de celle-ci : cette durée variant de 3 ans (Mme PRI) à 40 ans (Mme LEH).

Il est intéressant de remarquer que les parathyroïdes ne sont pas les seules glandes en dysfonctionnement chez nos malades. Coexistant avec leur faiblesse, nous notons un goitre (PRI) une hypothyroïdie (GOD) une exophtalmie post-basedowienne (BOU), un antécédent de goitre de l'adolescence (URB) et un antécédent discutable d'hypothyroïdie (LEH). Chez les malades euparathyroïdiens, on peut suspecter un hypopituitarisme (BER) et une faiblesse de la réponse surrénalienne à l'ACTH (PER) ces deux dernières anomalies étant d'ailleurs très discutables. Nous ne pouvons évidemment tirer de ces constatations autre chose que la notion de la fréquence des déséquilibres endocriniens chez les sclérodermiques, notion d'ailleurs ancienne, et bien connue (23, 24, 94).

Les dosages biologiques statiques de calcium et phosphore dans le sang et les urines ont été chez tous nos malades dans les limites de la normale. Ceci souligne la valeur du test à l'EDTA-Na₂ qui établit une différenciation entre des sujets que rien ne permettrait de distinguer entre eux, si l'on s'en tenait aux seuls dosages statiques. La clearance phosphorée et le calcul du rapport P urinaire/P sanguin se sont montrés généralement en bonne concordance avec le test à l'EDTA-Na₂. Le test de perfusion calcique a justifié les critiques dont il est l'objet. A deux reprises la calcémie du jour du test a été intermédiaire entre celle du jour-témoin précédent et celle du jour-témoin suivant, empêchant toute interprétation. Il est ainsi prouvé que ce test ne peut avoir de valeur que dans des conditions techni-

ques et surtout diététiques rigoureuses, rarement obtenues dans les circonstances d'hospitalisation courantes.

Nous voulons enfin souligner l'absence d'hyperparathyroïdisme dans cette série : rien dans les signes cliniques ou biologiques ne permet d'y penser chez nos malades, sauf peut-être la phosphaturie vraiment très élevée de Mr. STI.. mais qui est ininterprétable en l'absence d'autres dosages confirmatifs. Cela ne fait d'ailleurs que justifier la défaveur qu'avaient peu à peu connue les théories pathogéniques de LERICHE, sans d'ailleurs ôter à sa thérapeutique chirurgicale une valeur qui a été confirmée par d'autres que son promoteur.

COMMENTAIRES SUR CES OBSERVATIONS
HYPOPARATHYROIDIE ET SCLERODERMIE

-:-

Sur 10 malades atteints de sclérodermie généralisée progressive, le plus souvent sclérodermatylique, nous avons donc été en mesure de reconnaître chez cinq d'entre eux (et peut-être sept si nous y ajoutons nos deux cas "douteux") une insuffisance parathyroïdienne fruste, reconnue essentiellement par le test à l'EDTA-Na₂.

Il est nécessaire de bien préciser la signification de ce test et l'interprétation qu'on en peut donner.

La perfusion de chélateur ne vise en aucune manière à déterminer l'importance de la sécrétion hormonale à l'état basal. Il s'agit d'une épreuve fonctionnelle et dynamique, explorant la "réserve fonctionnelle parathyroïdienne" (équivalent du test de Thorn pour les surrénales). C'est dire que nous avons été amené à appeler hypoparathyroïdien, au cours de ce travail, un sujet incapable d'augmenter suffisamment sa sécrétion en parathormone pour résister au fléchissement calcémique que lui impose l'EDTA, et ceci même si cette sécrétion est normale en valeur absolue, ou même supérieure à la normale. L'euparathyroïdie au contraire, implique la conservation d'une souplesse et d'une faculté d'adaptation de la sécrétion hormonale aux besoins, permettant le libre jeu des régulations physiologiques. Nous pensons que ces définitions rendent un compte assez exact des faits cliniques rencontrés en pathologie parathyroïdienne, et gardent leur valeur tant que n'aura pas été trouvé un moyen suffisamment pratique de doser la parathormone elle-même dans

le sang ou les urines.

Il nous reste à voir dans quelles circonstances peut survenir une telle insuffisance parathyroïdienne. Nous en distinguons deux :

- l'hypoparathyroïdie absolue, par réduction anatomique du parenchyme fonctionnel (parathyroïdectomie partielle, atrophie idiopathique ou non : tuberculeuse, syphilitique, etc...).
- l'hypoparathyroïdie relative, par inadéquation d'une sécrétion de parathyroïdes saines à des besoins pathologiquement accrus. Ce surmenage parathyroïdien peut d'ailleurs entraîner une défaillance secondaire de la sécrétion hormonale, voire même des lésions cellulaires dégénératives, comme l'a mis en évidence EGGER (cité par KAISER et PONSOLD, 71), transformant cette hypoparathyroïdie relative en hypoparathyroïdie absolue.

Il est concevable que cette hypoparathyroïdie relative s'observera avant tout dans les circonstances où l'on a décrit des réactions parathyroïdiennes compensatrices, pour peu que le stimulus causal ait une certaine durée et une certaine intensité. C'est dire qu'on l'observera électivement dans les états pathologiques connus pour engendrer un hyperparathyroïdisme secondaire, avec hyperplasie histologique des glandes : insuffisance rénale, stéatorrhées, carences calciques, intoxication fluorée, etc.. L'hypoparathyroïdie, secondaire elle aussi, signe dans ces cas la capitulation des régulations métaboliques poussées à leur maximum et en état d'épuisement.

Nous voudrions appuyer ce raisonnement emprunté à KAISER et PONSOLD (71) sur l'observation très intéressante de KLOTZ et BOUVRY, dite précisément "hypoparathyroïdie de surmenage" (76) concernant un homme qui, à la suite d'une carence calcique compliquée de déperditions par vomissements, développa un syndrome d'hypoparathyroïdie franche, clinique (avec cataracte) et humorale. Dans ce cas, le traitement hypercalcémiant permit aux parathyroïdes de ce malade de

retrouver un fonctionnement normal, et le malade put alors abandonner toute thérapeutique.

Il est évident que, absolue ou relative, primitive ou secondaire, l'hypoparathyroïdie peut être patente ou latente et nécessiter dans ce dernier cas des épreuves dynamiques pour être reconnue.

Nous voulons ajouter pour terminer que le concept d'"insuffisance parathyroïdienne sans hypoparathyroïdie anatomique" est déjà fort connu en ce qui concerne le pseudo-hypoparathyroïdisme d'ALBRIGHT (134) et que l'hyperplasie glandulaire coexistant avec une insuffisance parathyroïdienne a été décrite (49).

Nous essaierons à présent d'établir quels liens peuvent unir hypoparathyroïdie et sclérodermie, étant entendu à l'avance, que la physiologie parathyroïdienne est trop imparfaitement connue encore pour que les raisonnements qui vont suivre ne soient pas quelque peu exposés à se trouver périmés à l'avenir.

Les hypothèses suivantes nous semblent pouvoir être avancées :

- la coexistence des deux affections est une coïncidence
- l'hypoparathyroïdie engendre ou favorise la sclérodermie
- la sclérodermie engendre ou favorise l'hypoparathyroïdie
- les deux affections sont deux expressions différentes d'un trouble commun.

1°- La coïncidence est certes possible entre une sclérodermie et une spasmophilie. Les deux affections ont une predilection marquée pour le sexe féminin. La rareté de la première de ces maladies est compensée par la fréquence de la seconde, et l'on peut admettre que le processus mystérieux qui crée la sclérodermie peut, de temps en temps, se développer chez une spasmophile.

Cependant la fréquence de cette association dans notre série nous incite à rechercher entre ces maladies d'autres liens que ceux du hasard.

2°- La sclérodermie est favorisée ou causée par l'hypoparathyroïdie. Cette notion n'est pas nouvelle. Nous la trouvons mentionnée dans la thèse de DUC (1958) monographie consacrée à l'hypoparathyroïdie primitive, au cours de laquelle, dit l'auteur, on peut voir la peau d'abord sèche et rugueuse, s'indurer, tandis que l'évolution se fait vers la sclérodactylie. Pour H.P. KLOTZ, "le psoriasis et la sclérodermie sont les plus fréquentes des atteintes cutanées au cours de la tétanie .. La sclérodermie est habituellement une sclérodactylie progressive. Elle peut s'accompagner d'un syndrome de Raynaud, de rétraction de l'aponévrose palmaire".

Nous voulons citer à l'appui de cette hypothèse l'observation suivante qui ne nous est pas personnelle, qui a été communiquée à notre maître H.P. KLOTZ par le Dr. HURIET de Nancy.

LEC... Jeanne, âgée de 54 ans a souffert à 14 et 16 ans de crises arthralgiques étiquetées RAA et nécessitant chaque fois un alitement prolongé. A 19 ans, troisième crise poly-articulaire avec déformation des mains : on parle alors de PCE, les poignets et les hanches restent ankylosés.

A 20 ans, étant donné l'évolution ankylosante Melle L... subit des interventions multiples : mobilisation de la hanche gauche sous anesthésie générale, sections tendineuses et surtout parathyroïdectomie. Ces interventions ne modifient en rien l'évolution, et depuis 27 ans, cette malade est grabataire.

En mai 1962, la malade note l'apparition d'un "oedème" de la jambe droite et du bras gauche. L'infiltration s'accroît progressivement et le 30 juillet 1962 cette malade est hospitalisée dans le service du Pr MICHON avec le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

A l'examen, infiltration de l'ensemble des téguments, la peau étant luisante, cireuse. Tachycardie sinusale à 150, T.A. 11-5,7.

Le diagnostic de sclérodermie est confirmé par la biopsie cutanée.

Dosages biologiques : calcium 78 mg/lit.
phosphore 41 mg/lit.

Réactions de Waaler-Rose et latex : négatives

En résumé, sclérodermie sur terrain hypoparathyroïdien développée 34 ans après une parathyroïdectomie.

La responsabilité de l'hypoparathyroïdie, ou du terrain hypoparathyroïdien nous est suggérée encore par les cas de survenue de la sclérodermie à la suite de radiothérapie thyroïdienne (67) et surtout de thyroïdectomie (122, 126, 20 (notre obs. n°9). Malgré toutes les précautions prises, cette dernière intervention n'est pas toujours sans danger pour les parathyroïdes, même lorsqu'on s'efforce de bien les repérer et de laisser intacte leur vascularisation. Recherchant systématiquement les signes frustes d'insuffisance parathyroïdienne dans une série de 82 thyroïdectomisés (en particulier par un test de déplétion calcique associant un régime pauvre en calcium à du phytate de soude) FOURMAN (48) les trouve dans 24 p.cent des cas. GILBERT-DREYFUS et coll. rapportent des cas de cataracte hypoparathyroïdienne après IRA-thérapie (53).

On pourrait encore citer en faveur de cette hypothèse les résultats parfois brillants (16), souvent bons des traitements parathyroïdiens ou hypercalcifiants dans la sclérodermie (41, 55, 125, 127). Cet argument thérapeutique cependant ne saurait avoir une force décisive, lorsqu'on sait le nombre de traitements qui ont été proposés dans cette maladie, dont chacun comptait des succès (116, 120, 142, 143, 155, 169, 180).

Comment concevoir la filiation de l'hypoparathyroïdie à la sclérodermie ?

On peut supposer que l'insuffisance parathyroïdienne entraîne, par l'hypocalcémie chronique ou plus encore par des chutes calcémiques brutales, une hyperexcitabilité neuro-musculai-

re généralisée, rendant compte de spasmes vasculaires (14, 78): FAIVRE et coll. (42) rapportent des formes pseudo-angineuses de tétanie par spasme coronarien, et rappellent à ce propos dans leur article la fréquence du syndrome de Raynaud chez les spasmophiles (69). Or c'est une notion classique que l'évolution d'un syndrome de Raynaud vers les altérations cutanées de la sclérodermie.

Nous n'ignorons pas que certains veulent faire une distinction nosologique entre la sclérodermie généralisée progressive, collagénose qui peut se compliquer de troubles vasculaires et parmi eux d'un syndrome de Raynaud, et les altérations sclérodermiformes qui marquent l'évolution d'une maladie de Raynaud à une phase tardive. Cependant, il faut bien reconnaître, avec LANGERON et coll. que cette distinction est pratiquement impossible en présence du malade car (92) :

- l'interrogatoire n'a aucune valeur quant à l'ordre chronologique d'apparition des troubles, et les malades ont en général l'attention attirée seulement par leurs crises vaso-motrices et non par les altérations trophiques qui ont pu les précéder.

- Les troubles trophiques de la maladie de Raynaud peuvent comme ceux de la sclérodermie diffuse, déborder largement les territoires digitaux où seule une disposition circulatoire particulière a donné une traduction clinique douloureuse au spasme artériolaire.

- Même l'histologiste au bout d'un certain temps d'évolution est incapable de rétablir la chronologie des lésions observées.

En conclusion la survenue d'un syndrome de Raynaud et des lésions cutanées qui lui font suite semble pouvoir s'observer de façon fréquente chez les hypoparathyroïdiens.

3°- La sclérodermie est peut être à l'origine d'une hypoparathyroïdie (ou la favorise)

- a) LEINWAND et coll. (95) suggèrent que le

processus de sclérose diffuse, qui, outre la peau, peut intéresser les organes les plus variés, puisse également s'étendre aux parathyroïdes. Il faut reconnaître cependant que cette hypothèse admissible ne rend pas compte des cas où les constatations opératoires ont montré des parathyroïdes normales ou hyperplasiées.

b) Deux circonstances nous semblent susceptibles de rendre compte de cette filiation : la néphrite sclérodermique et la sclérodermie intestinale.

1 - On sait la fréquence avec laquelle la sclérodermie entraîne des lésions rénales, qui aboutissent à l'insuffisance rénale chronique, cause courante des décès des grands sclérodermiques (59, 95, 160, 161).

On sait également (32, 57) que l'on considère comme habituel au cours de l'insuffisance rénale chronique, un état d'hyperparathyroïdie réactionnelle, engendré par l'hypocalcémie, responsable des lésions d'ostéite fibreuse observées chez les néphritiques.

"Le fait que les cas où l'hyperparathyroïdie apparaît la plus évidente soient justement ceux où la calcémie est la moins abaissée ne doit pas apparaître comme une constatation paradoxale, mais comme un témoin de l'efficacité de la réponse parathyroïdienne" (CROSNIER et coll.).

On conçoit que la chronicité de l'insuffisance rénale puisse à la longue entraîner un surmenage parathyroïdien, et aboutir à cet état d'insuffisance parathyroïdienne secondaire, à laquelle KAISER et PONSOLD reconnaissent comme cause possible précisément l'insuffisance rénale. Cette insuffisance fonctionnelle secondaire peut s'accompagner dans un premier temps des aspects histologiques d'activité accrue des parathyroïdes. Mais dans un 2e temps (EGER) des altérations dégénératives des cellules parathyroïdiennes peuvent autonomiser le processus, ainsi que nous l'avons dit.

2 - La sclérodermie intestinale pour avoir été longtemps relativement négligée, acquiert actuellement une place de 1er plan. D'innombrables travaux lui sont consacrés (1, 96, 109, 133, 146, 157, 161). Ils mettent dans l'ensemble l'accent sur l'association assez paradoxale d'une diarrhée chronique et d'un ralentissement évident du transit, avec stagnation de l'index baryté dans un duodénum et des anses jéjunales monstrueusement dilatées et atones, alors que l'iléon est souvent de calibre normal. Bien plus, certaines sclérodermies se sont révélées par un syndrome de diarrhée chronique, avant toute manifestation cutanée (64, 96) voire de stéatorrhée (109).

Il est parfaitement logique de penser que cette diarrhée chronique avec stéatorrhée peut être à l'origine d'une hypoparathyroïdie (48, 77). Si KAISER et PONSOLD (71), KLOTZ (77) la font survenir par le mécanisme que nous avons déjà vu (défaillance parathyroïdienne secondaire à un surmenage), il convient de souligner ici que certains auteurs associent en un syndrome autonome, stéatorrhée et hypoparathyroïdisme, sans d'ailleurs donner d'explication sur la filiation de l'un à l'autre (25, 68, 167, 153). Il est d'ailleurs assez troublant de constater que les aspects radiologiques de ce syndrome (145) recourent exactement les aspects précédemment décrits comme caractéristiques de la sclérodermie intestinale.

De fait dans 2 cas récemment étudiés (146) SONNEVELDT et coll. mettent en évidence au cours de l'acrosclérose, une malabsorption des graisses, du fer, de l'eau, du glucose, des vitamines, et pensent-ils, du calcium en raison de l'hypocalciurie.

c) Cependant force nous est de reconnaître qu'aucun des 5 malades démontrés hypoparathyroïdiens par le test à l'EDTA-Na₂ n'était porteur d'insuffisance rénale importante ni ne souffrait de diarrhée au long cours.

Aussi nous demandons-nous, si la sclérodermie

ne peut à elle seule, en l'absence de toute insuffisance rénale ou de diarrhée chronique, déterminer un trouble du métabolisme calcique qui déclencherait une "parathyréose réactionnelle" (hypothèse déjà formulée par GILBERT-DREYFUS et coll. en 1948 (55)). Toujours selon le même mécanisme cette parathyréose, efficace d'abord, s'épuiserait dans un second temps, démasquant une hypoparathyroïdie.

Ce qui nous semble donner du poids à cette hypothèse, c'est d'une part l'opinion de SONNEVELDT et collaborateurs (146) qui ont fait la preuve chez leurs malades d'un syndrome de malabsorption grave, en dehors de toute période de diarrhée, alors que les selles avaient un aspect normal, et les auteurs se demandent si la malabsorption systématiquement cherchée devant toute acrosclérose, ne se révélerait pas étonnamment fréquente.

C'est d'autre part le fait que l'exploration par le Ca 45 de 3 de nos malades, a montré chez chacun d'eux une importante perturbation du métabolisme calcique. Or si l'on met à part Mme PRI.. spasmophile connue, et exposée par conséquent aux troubles (118, 119) spécifiques de cette condition, nos deux autres malades se révèlent avoir l'un et l'autre un fonds commun abaissé, un anabolisme osseux diminué, et surtout une baisse de l'absorption intestinale du calcium. Or de ces deux malades, l'un Mr. STI.. est malade depuis peu de temps (2 ans) a une baisse relativement modeste de l'absorption intestinale, et ne se présente nullement comme un hypoparathyroïdien. L'autre, au contraire, Mme BOU.. a une sclérodermie diffuse, évoluant depuis 2 ans, mais surtout a une absorption intestinale nulle, et a des signes de faiblesse neuro-parathyroïdienne (favorisée chez elle il est vrai par une agression chirurgicale sur la région cervicale). Ces résultats apportent une réponse dans une certaine mesure à la question de SONNEVELDT et coll.

Nous voulons mettre en lumière également un autre point : un malade comme Mr. STI ... qui

n'a aucunement d'hypoparathyroïdie (selon nos critères), a pourtant les troubles métaboliques habituellement rencontrés dans les hypoparathyroïdies primitives : abaissement du fonds calcique échangeable, diminution de l'anabolisme osseux. Ceci nous amène à nous demander quelle est la cause possible de cette déplétion du pool calcique échangeable. Ne serait-ce pas (en plus de la baisse modérée de l'absorption intestinale) l'avidité des tissus sclérodermiques pour le calcium, comme le démontre la teneur constamment accrue de la peau du sclérodermique en calcium (LERICHE, CORNBLEET et STRUCK, MULLER et coll.) en dehors même des cas grossièrement évidents du syndrome de Thibierge-Weissenbach. Et cette avidité des tissus sclérodermiques pour le calcium, ne fournit-elle pas une raison de croire à un surmenage des parathyroïdes, obligées en permanence de "recharger" le pool calcique échangeable, que la sclérodermie soumet à une spoliation continue (105) ?

Il ne s'agit là, bien entendu que d'hypothèses, mais qui nous semblent suffisamment consistantes pour que d'autres travaux soient entrepris pour les vérifier ou les infirmer ; en particulier l'exploration isotopique systématique des sclérodermiques reste à faire.

Si toutefois ces hypothèses s'avéraient exactes, elles auraient le mérite d'expliquer :

- l'hyperplasie parathyroïdienne habituellement trouvée par tous les chirurgiens qui ont tenté de guérir la sclérodermie par parathyroïdectomie

- l'efficacité, soulignée par de nombreux auteurs des thérapeutiques recalcifiantes : calcium, vitamine D2 AT 10 parathormone, qui, suppléant la fonction parathyroïdienne défaillante, amélioreraient dans la maladie ce qui revient à l'hypoparathyroïdie.

- les échecs de la parathyroïdectomie qui sur le plan endocrinien apparaît illogique (22) et dont les résultats parfois spectaculaires,

parfois décevants (en qualité et en durée) sont probablement le fait de mécanismes neuro-sympathiques extra-endocriniens : la rapidité avec laquelle se sont faites certaines améliorations (le jour de l'opération, parfois) alors que l'examen histologique montrait ultérieurement un lobule graisseux enlevé en guise de parathyroïde, met bien en lumière le rôle de facteurs nerveux ou psychiques, encore mal connus (sans exclure d'ailleurs une action sur le métabolisme calcique par voie neuro-sympathique).

4 - Nous avons essayé, jusqu'à présent, de passer en revue les arguments qui pouvaient établir une filiation entre la sclérodermie et l'hypoparathyroïdie. Précisons qu'il ne s'agit nullement à notre avis d'une relation de causalité directe et obligatoire d'une affection à l'autre ; en effet la sclérodermie est trop rare parmi les hypoparathyroïdiens et nous n'avons pas suffisamment de données sur la fréquence de l'hypoparathyroïdie chez les sclérodermiques, pour nous risquer à faire de l'un de ces états, la cause suffisante de l'autre. Nous ne pensons pas du tout que l'hypoparathyroïdie soit constante au cours de la sclérodermie. Il s'agit dans notre esprit plutôt de relations de facilitation, chacune de ces maladies créant un "climat" favorable à l'apparition de l'autre.

Il n'est pas impossible non plus d'envisager l'association hypoparathyroïdie-sclérodermie, notamment chez les spasmophiles, comme l'expression d'un dérèglement nerveux central commun. Nous avons dit plus haut que la spasmophilie semblait être toujours sous la dépendance d'une "méiopragie particulière" des centres nerveux sous-corticaux, de même l'hypoparathyroïdisme dit idiopathique pourrait fort bien relever d'un trouble primitif de la commande neuro-sécrétoire des parathyroïdes (12, 168, 181) ; or de nombreuses observations prouvent l'influence du système nerveux sur la sclérodermie, qu'il s'agisse des anomalies EEG au cours de la sclérodermie (95, 154) des étu-

des histologiques montrant la primauté des altérations sympathiques dans les territoires sclérodermiques (114), qu'il s'agisse des expériences de transplantation de peau sclérodermique en peau saine ou inversement (le transplant prend les caractères de la peau où il est greffé) qu'il s'agisse des formes bien classiques de sclérodermies intéressant un territoire métamérique (129) qu'il s'agisse enfin et surtout de sclérodermies apparaissant à l'occasion de traumatismes affectifs comme chez Mme PRI.. et alternant leurs phases de rémission et d'aggravation au gré des fluctuations de la tension émotionnelle du sujet. Une observation démonstrative en a été rapportée par Mac MAHON et coll. (110). Peut-être est-ce le lieu de rappeler ici la guérison par suggestion de maladie de Raynaud (147).

5 - Nous ne voulons pas terminer ces quelques commentaires sans souligner que la connaissance de la physiologie parathyroïdienne est en plein remaniement. Nous avons basé nos réflexions sur les faits bien acquis, selon lesquels les parathyroïdes apparaissent comme les gardiennes du capital calcique de l'organisme (105) directement influencées par les variations calcémiques, et sécrétant une hormone hypercalcémiante et phosphodiurétique (26, 27). Il est aujourd'hui à peu près certain qu'elles sécrètent en outre une hormone hypocalcémiante (la "calcitonine" de CCPP (28), qu'elles ont une action non négligeable sur le tissu conjonctif dont elles semblent dépolymériser la substance fondamentale à en juger par l'accroissement de la teneur du sérum en glycoprotéines et en mucopolysaccharides qui suit l'administration d'extrait parathyroïdien chez l'animal (141). Ces notions récentes apportent une base physiopathologique aux succès enregistrés par THIERS et coll. dans le traitement par la parathormone des hypodermes scléreuses (156).

Il reste encore en matière de parathyroïdes, deux domaines pratiquement inexplorés : la pathologie immunitaire et les troubles de l'hormonogénèse, probablement riches de promesses,

l'un et l'autre.

Il est probable que les progrès récents et futurs jetteront plus de lumière sur la nature des rapports qui unissent la sclérodermie et le fonctionnement parathyroïdien. Nous espérons avoir démontré dans ce travail que ces rapports ont une existence réelle.

RESUME ET CONCLUSIONS

-:-

1 - Dix sclérodermiques non sélectionnés ont été étudiés du point de vue de leur fonctionnement parathyroïdien. Chez cinq d'entre eux nous avons pu conclure à l'existence d'une insuffisance parathyroïdienne. Chez deux autres, celle-ci n'a pu être affirmée mais est probable.

2 - Il ne s'agit chez aucun d'entre eux d'un hypoparathyroïdisme franc avec syndrome biologique au complet, mais d'un hypoparathyroïdisme relatif, traduisant l'impossibilité, pour un système neuro-parathyroïdien surmené continuellement, à faire face à des exigences périphériques accrues en parathormone.

3 - Le meilleur moyen de faire la preuve de cet état fonctionnel des parathyroïdes est d'étudier le temps de réparation d'une hypocalcémie provoquée par le sel disodique de l'éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA-Na₂).

4 - Les rapports entre l'hypoparathyroïdisme et la sclérodermie sont étudiés. Il est certain que l'hypoparathyroïdisme primitif peut entraîner, à titre de complication trophique, des états sclérodermiformes. Il est au moins probable que la sclérodermie puisse engendrer ou favoriser un hypoparathyroïdisme relatif, de type secondaire, responsable à son tour de l'aggravation des désordres cutanés. Il n'est pas exclu enfin, que dans certains cas, sclérodermie et hypoparathyroïdisme aient une commune origine nerveuse centrale.

5 - Aucun des malades étudiés n'a montré de signes d'hyperparathyroïdie au sens habituel. La réaction parathyroïdienne, si elle existe,

nous semble se faire sur le mode d'une "parathyréose compensatrice", analogue à celle qui est aujourd'hui bien connue dans la pathologie thyroïdienne.

6 - Ces considérations expliquent les constatations anatomiques faites chez les sclérodermiques et donnent une base physio-pathologique aux thérapeutiques hyper-calcifiantes de la sclérodermie (calcium, A.T.10, Vitamine D2). Elles soulignent d'autre part le caractère illogique de la parathyroïdectomie, dont les succès sont probablement dus à des mécanismes neuro-végétatifs extra-endocriniens.

7 - Il est probable que des études systématiques du métabolisme calcique au cours de la sclérodermie, notamment à l'aide du calcium marqué, ainsi que les progrès dans la connaissance de la physiologie parathyroïdienne, préciseront les rapports qui unissent les parathyroïdes et la sclérodermie, sinon de façon constante, au moins avec une grande fréquence.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : G. DREYFUS

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1- ABRAMS H.L., CARNES W.H. et EATON J. : Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. A.M.A. Arch. Int.Med. 94, 61-81 (1954).
- 2- ACEVEDO E. et AIQUEL J. : Resultados alejados de la paratiroidectomia en la esclerodermia. Arch. Soc. Cirujanos Chile, 3, 190-4 (juin 1951).
- 3- ALBACH E. : Der Kaiser-Ponsold-Test zur Diagnose der relativen Nebenschild-drüsen-insuffizienz. Klin. Wchnsch 38, 1146-50 (1960).
- 4- ARDRY R. et COURTIN A. : Recherches sur les anticorps antitissulaires VI. Anticorps parathyroïdes et métabolisme calcique. Ann. Biol. Clin. 20, 789-94 (1962).
- 5- ALBERDI GONI J.M. : Fibrosis generalizada y diencefalo. Rev. Clin. esp. 41, 95-101 (1951).
- 6- ARMENIO S. et VEGNI L. : Paratiroidectomia et stellectomia in un tempo per morbo di Raynaud associato a sclerodermia. Atti Accad. Fisio-crit. Siena 2, 444-5 (1955).
- 7- BARANOVA N.F. : Relations réciproques entre l'état fonctionnel de l'écorce cérébrale et les glandes parathyroïdes (russe). Problem. Endokrinol. i. Gormonoth. Moskwa 1955, 1, 52-7.
- 8- BASCH M. : Le syndrome de Thibierge-Weissenbach. Concrétions calcaires dans les sclérodermies. Thèse Paris 1931.
- 9- BAU-PRUSSIAK S. : Les dégénérescences génito-sclérodermiques. Revue Neurol. 1926, tome I, pp. 316-22.
- 10- BAYLON H., COUMEL P., MOULINS R. : Désordres vaso-moteurs des extrémités associés à la calcinose tissulaire. Bull. Soc. Med. Milit. Franç. 56 104-7. (1962)

- 11- BEERMAN H. : The visceral manifestations of scleroderma. A review of the recent literature. The Am.J. of the Med. Sc. 216 458-75 (1948).
- 12- BENETATO G., OPRISM C., TUDOROS, KUHN-DEREVENNO
Sur le rôle du système nerveux central dans la régulation de la sécrétion parathyroïdienne
Communica Academici R.P. Roumanie 1954, 4, 763-73.
- 13- BEN NOUN : Contribution à l'étude des états sclérodermiques. Thèse Strasbourg 1934.
- 14- BERNHEIM A.R. et GARLOCK J.H.
Parathyroidectomy for Raynaud's disease and scleroderma. A preliminary report. Ann. of Surg. 101, 1012-85 (1935).
- 15- BERNHEIM A.R. et GARLOCK J.M.
Parathyroidectomy for Raynaud's disease and sclerodermia; late results. Arch. Surg. 38, 543-55 (1939).
- 16- BERNSTEIN E.T. et GOLDBERGER L.A.
Complete subsidence of scleroderma with dihydrotachysterol. J.A.M.A., 130, 570 (1946).
- 17- BERNSTEIN D., KLEEMAN C.R., DOWLING J.T., MAXWELL M.H. : Steatorrhea, functional hypoparathyroidism and metabolic bone defect. Arch. of Int. Med. 109, 43-9 (1962).
- 18- BEUREY J., JEANDIDIER P., MOUGEOLLE J.M., CHERRIER F. : La sclérodermie. Gaz.Méd. France, 65, 133-41 (1958).
- 19- BOURGUIGNON G. et BOUGUIGNON A.
Les chronaxies neuro-musculaires et vestibulaires dans trois cas de dermatomyosite et un cas de sclérodermie avec amyotrophie. Rev. Neurol. 92, 587-91 (1955).
- 20- BOLGERT M., LEMERLE J. et PEROL J.C.: Sclérodermie généralisée après thyroïdectomie compliquée d'ulcérations récidivantes et d'une grangrène de l'index droit. Influence thérapeutique, probablement favorable de l'extrait thyroïdien, de la novocaïne I.V. et de certaines thérapeutiques vaso-dilatatrices. Bull. Soc. Fr.de Derm.Syph.69, 178-84 (1962).

- 21- BUREAU Y. et BARRIERE H.
Les sclérodermies - Notions actuelles sur leur étiologie et leur traitement. Gaz. Méd. France 61, 1661-5 (1956).
- 22- CACCIALANZA P. et GIANOTTI F. : Identificazione de eventuali stati di iperparatiroidismo nelle sclerodermie mediante la prova biologica di Hamilton-Highman. Giorn.Ital. di Derm. e Si-phil. 92, 341-8 (1951).
- 23- CIVATTE J.: Les sclérodermies. Rev. Prat. 5, 2941-52 (1955).
- 24- CIVATTE J. : Les sclérodermies. Presse Médica-
le 70, 129-32 (1962).
- 25- CLARKSON B., KOWLESSAR OD., HORWITH M. et SLEISENGER (M.H.) : Clinical and metabolic study of patient with malabsorption and hypoparathyroidism. Metabolism 9, 1093-1106 (1960).
- 26- COPP D.H., MOGHADAM H., MENSEN E.D. et Mc. PHERSON G.D.: The parathyroids and calcium homeostasis. In "The Parathyroids". Ch.C.Thomas Edit. Springfield (1961) p.203-219.
- 27- COPP D.M. et DAVIDSON A.G.F.: Direct humoral control of parathyroid function in the dog. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 342-4 (1961).
- 28- COPP D.H. et CAMERON E.C.: Demonstration of a hypocalcemic factor (Calcitonin) in commercial parathyroid extract. Science 134, 2038 (1961).
- 29- CORNBLEET T. et STRUCK H.C.: Calcium metabolism in scleroderma. Arch. of Derm. and Syph. 35, 188-201 (1937).
- 30- COSACESCO A. : Résultats de la parathyroïdec-
tomie dans la sclérodermie. Lyon Chirurg. 45, 229-33 (1950).
- 31- CRAWFORD J.D., GRIBETZ D.; DINER W.C., HURST P. et CASTLEMAN B. : The influence of vitamin D on parathyroid activity and the metabolism of calcium and citrate during calcium deprivation. Endocrinology, 61, 59 (1957).
- 32- CROSNIER J. et Van YPERSELE de STRIHOU Ch.: Trou-
bles du métabolisme calcique dans l'insuffisan-
ce rénale. Path.Biol. 8, 753-60 (1960).

- 33- DECOURT J. et BERTHAUX P.: Problèmes actuels concernant la tétanie de l'adulte. Rev. Prat. 3, 1291-8, 1953.
- 34- DEFOUGY G.: Le signe de Chvostek chez l'adulte. Thèse Paris, 1934, n°245.
- 35- DENT C.G. et GARRETS M.: Skin changes in hypocalcemia. Lancet 1, 142-6 (1960).
- 36- DEFONDT M., FLAMANT R., ROY L.: Deux cas de sclérodermie traités par les chélateurs. Gaz. Méd. France 68, 459-62 (1961).
- 37- DODANIS C.: Essai de conception de la sclérodermie comme syndrome cutané de l'hyperparathyroïdie. Thèse Paris 1940.
- 38- DUC H.: L'hypoparathyroïdie chronique primitive. Etude critique des tests d'exploration fonctionnelle utilisés dans son diagnostic. Thèse Lyon 1958.
- 39- DUPERRAT B.: Sclérodermies. Sem. Hôp. Paris, 31, 3725-7 (1955).
- 40- DUPRE E. et GUILLAIN G.: Association des syndromes basedowien, sclérodermique et tétanique. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 17, 525-33 (1900).
- 41- DURYEE A.W.: Modern concepts therapy of scleroderma. Tr. Am. Ther. Soc. 42 - 127-32 (1942).
- 42- FAIVRE G., LAMY P., et SCHMITT J.: La forme pseudo-angineuse de la tétanie. Arch. des Mal. Coeur et Vaisseaux. 48, 1149-55 (1955).
- 43- FARMER R.G., GIFFORD Jr.R.W. et HINES Jr.E.A.: Raynaud's disease with sclerodactylia. A follow-up study of seventy-one patients. Circulation 23, 13-5 (1961).
- 44- FLESCH : Fall von Sklerodermie. Wien Klin Wchschr. 1908 - Cité dans (113).
- 45- FOLLET M. et SACQUEPEE M.: Syndrome de Raynaud. Tétanie-Sclérodermie. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 19, 585-7 (1902).
- 46- FONTAINE R.: Les opérations endocrino-sympathiques peuvent-elles arrêter l'échéance fa-

tale des formes suraiguës généralisées de la sclérodermie ? A propos d'un échec de la parathyroïdectomie. Ann. Endoc. 5, 8-12 (1944).

- 47- FONTAINE R., FRANK P. et STOLL G. : Thymo-parathyroïdectomie pour sclérodermie en bandes. Résultat au bout de 10 ans et 6 mois. Presse Méd. 62, 392 (1959).
- 48- FOURMAN P. : Insuffisance parathyroïdienne après thyroïdectomie et dans la stéatorrhée. Path. biol. 10, 1013-20 (1962).
- 49- FRAME B., FRUCHTMAN M., SMITH R.W. Jr. : Chronic hypocalcemia in a patient with parathyroid clear-cell hyperplasia. New Engl. J. Med. 267, 112-6 (29 nov. 1962).
- 50- FREDERICH A. : L'épreuve de perfusion calcique prolongée. Rev. fr. Et. Clin. Biol. 6, 1101-5 (1961).
- 51- De GENNES L., MAHOUDEAU D. et BLANCARD J. : Sur deux cas de sclérodermie avec troubles parathyroïdiens. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, p.57-9 (1944).
- 52- De GENNES L., MOREAU L., BRICAIRE H. et TOURNEUR R. : A propos d'un cas de sclérodermie avec lésions rénales. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris, 73, 829-834 (1957).
- 53- GILBERT-DREYFUS, ZARA M., GALI P. : Cataracte tétanique après IRA-thérapie. Sem. Hôp. Paris 34, 1301-4 (1958).
- 54- GILBERT-DREYFUS, WEILL J. et MATHIVAT A. : Syndrome de Thibierge-Weissenbach avec crises subintrantes d'acrosyncopes, très améliorées après intervention sur la région parathyroïdienne. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 53, 556-62, (1937).
- 55- GILBERT-DREYFUS, MAMOU H., ATTAL C. : Sclérodermie avec syndrome de Rothmund et de Thibierge-Weissenbach associés. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 64, p.425-30 (1948).
- 56- GILBERT-DREYFUS : Parathyroïdes. in "Les glandes endocrines" - 2 vol. L'expansion édit. 1963.

- 57- GILMOUR J.R.: The parathyroid glands and skeleton in renal disease. 1 vol. Oxford medical publications 1947.
- 58- GIRAUD G., MAS P., BAY F., BERTRAND L. et LATOUR H.: Sclérodermie avec hypoparathyroïdie (compte rendu de la Soc. des Sc.Med. et biol. de Montpellier et du littoral médit.)- Montpellier Med. 90, p.375-6 (1947).
- 59- GOETZ R.N. : The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in viscera. Clin. Proc. 4, 337-92 (1945).
- 60- HAUSMANOWA - PETRUSEWICZ I. et KOZMINSKA A.: Electromyographic findings in scleroderma. Arch. Neurol. 4, 281-7 (1961).
- 61- HUMMEL B.: Erfahrungen über den Heilfaktor AT.10 bei der Sklerodermie. Münch Med.Wchnschr. 86, 96-8 (1939).
- 62- HIATT H.H. et THOMPSON D.D.: Some effects of intravenously administered calcium on inorganic phosphate metabolism. The effect of parathyroid extract on renal function in man. J. Clin. Invest. 36; 4, 557 et 573 (1957).
- 63- HOFFMANN E.R., HLAD C.J., WIPPLE N.E. et ELRICK H.: The influence of blood glucose on the renal clearance of phosphate. J. Clin. Invest. 37, 369 (1958).
- 64- HORSWELL R.R., HARGROVE M.D., PEETE W.P. et RUFFIN J.M.: Scleroderma presenting as the malabsorption syndrome.A case report. Gastro enterology 40, 580-2 (1961).
- 65- HOWARD J.E., HOPKINS T.R. et CONNOR T.B.: On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. J. Clin. Endocr. and Metab. 13, 1-19 (1953).
- 66- HOWARD J.E.: Normal and abnormal function of the parathyroids. Trans. Coll. Physicians Phila. 30, 55-63, (oct. 1962).
- 67- HUGUES J.: Radiothérapie de la région thyroï-

dienne et sclérodermie. Thèse Paris 1938, n°340.

- 68- JACKSON W.P.U.: Steatorrhes and hypoparathyroidism. Lancet 272, 1086-7 (1957).
- 69- JUNG A. : Du traitement chirurgical de la tétanie. A propos d'un syndrome de Raynaud unilatéral par côte cervicale, avec tétanie, traités avec succès par ablation de la côte et activation parathyroïdienne. Ann. Endoc. 8, 286-91 (1947).
- 70- JUSTIN BESANCON L., KLOTZ H.P., BARBIER P., CLEMENT D. et Melle PERROT : Etude de la phosphaturie provoquée après perfusion calcique. Nouvelle épreuve fonctionnelle parathyroïdienne. Ann. Endocr. 15, 405-24, 1954.
- 71- KAISER W. et PONSOLD W. : Pathogenese und Klinik der primären und sekundären Nebenschilddrüseninsuffizienz. Z. ärztl. Fortbild. 53, 1, (1959).
- 72- KAISER W. et PONSOLD W.: Über eine Möglichkeit zur Diagnose der relative Nebenschilddrüseninsuffizienz durch Infusion von "Athylen-diamin Tetraacetat" (ADTA). Klin. Wch. 37, 1183-5, 1959.
- 73- KAISER W.: Les tests de fonctionnement des glandes parathyroïdiennes. in "L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle". 1 vol. 350 pages "L'expansion" éd. (1962).
- 74- KLEIN R. et HARRIS S.B.: Treatment of scleroderma, Sclerodactylia and calcinosis by chelation (EDTA). The An.J. Med. 19 798-807 (1955).
- 75- KLOTZ H.P. et ELMALEH H. : L'épreuve d'hyperpnée volontaire ; sa signification, son intérêt pratique. Sem. Hôp. Paris 31, 3450-4 (1955).
- 76- KLOTZ H.P. et BOUVRY M.: Les insuffisances parathyroïdiennes graves après surmenage fonctionnel des parathyroïdes (l'hypoparathyroïdisme de surmenage). Sem. Hôp. Paris 65, 3371-5 (1956).

- 77- KLOTZ H.P., AVRIL J. et ZILBERSTEIN : Interprétation et traitement d'une hypocalcémie chronique au cours d'une sprue nostras. Guérison de la sprue par les vitamines du groupe B. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 74, 237-43 (1958).
- 78- KLOTZ H.P. : La tétanie chronique ou spasmodophilie. 1 vol. 259 pages "L'Expansion" édit; (1958).
- 79- KLOTZ H.P. : La tétanie chronique constitutionnelle. Presse Méd. 67, 1184-6 (1959).
- 80- KLOTZ H.P. et TOMKIEWICZ S. : Contribution à l'étude des tétanies chroniques de la seconde enfance. Sem. Hôp. Paris 35, 3239-53 (1959).
- 81- KLOTZ H.P. et JUNGERS : Le dosage du calcium ionisé dans la tétanie constitutionnelle. Ann. Endocr. 20, 283-7 (1959).
- 82- KLOTZ H.P. et CLEMENT D. : Les tests dynamiques d'exploration parathyroïdienne. Path. biol. 9, 291-6 (1961).
- 83- KLOTZ H.P., TOMKIEWICZ S., WEIL F., MASSIN J.P. et WITCHITZ S. : Etiopathogénie et thérapeutique de la tétanie chronique constitutionnelle. in "L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle". 1 volume 350 pages "L'expansion" éd. (1962).
- 84- KLOTZ H.P., TOMKIEWICZ S., WITCHITZ S., WEIL F. et MASSIN J.P. : Le problème de la tétanie chronique constitutionnelle, dite normocalcique, et de ses relations avec l'hystérie et l'insuffisance parathyroïdienne. In "L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle". 1 volume 350 pages "L'expansion" éd. (1962).
- 85- KLOTZ H.P. et Mme FIKS : Les anomalies du cristallin (cataractes) dans la tétanie chronique constitutionnelle et dans l'hypoparathyroïdisme partiel méconnu. In "L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle". 1 volume 350 pages "L'Expansion" éd. (1962).
- 86- KLOTZ H.P. : Existe-t-il des formes frustes de

l'insuffisance parathyroïdienne? Path. biol.
10, 1021-6 (1962).

- 87- KLOTZ H.P. : L'hypoparathyroïdisme incomplet ou relatif. Entretiens de Bichat, Section Médecine p.421-7, 1 volume l'Expansion éd. 1962.
- 88- KOPIN I.J. et ROSENBERG I.N. : Idiopathic hypoparathyroïdism, report of case with autopsy findings. Ann. Int. Med. 53, 1238-49 (1960)
- 89- KREBS E., HARTMANN E. et THEBAUT F. : Un cas familial de syndrome de sclérodermie avec cataracte, troubles endocriniens et neuro-végétatifs associés. Rev. Neurol. 37, 606-18 (1930).
- 90- KUSUMOKI T. et KUWABARA S. : Uber einen Fall von Sclerodermia diffusa, mit Leukämia kompliziert und durch Parathyroïdectomie gebessert. Arch. für Derm. und Syph. 176, 256-60, 1937.
- 91- KYLE L.H., CANARY J.J., MINTZ D.H. et De LEON A. Inhibitory effects of induced hypercalcemia on secretion of parathyroid hormone. J. Clin. Endocrinol. 22, 52-8 (1962).
- 92- LANGERON L., CROCUL L. et LANGERON P. : Phénomène de Raynaud et sclérodermie. J. Sc.Méd. Lille, 77, 480-5 (1959).
- 93- LEARNER N. et BROWN C.L. : Ectodermal disorders in chronic hypoparathyroïdism. J. Clin. Endocr. 3, 261-4 (1943).
- 94- Le COULANT P. et TEXIER L. : Sclérodermies. Encycl. Med. Chir. 1961.
- 95- LEINWAND J., DURYEE A.W. et RICHTER M.N. : Scleroderma (Based on a study of over 150 cases). Ann. Int. Med. 41, 1003-41 (1954).
- 96- LENEMAN F., FIERST S., GABRIEL J.B., INGEGNO A.P. Progressive systemic sclerosis of the intestine presenting as malabsorption syndrome. Gastroenterology, 42, 175-80 (1962).
- 97- LERICHE R. et FONTAINE R. : Résultats un peu éloignés des interventions sur le sympathique dans la sclérodermie et dans la dermite chronique atrophiante. Revue de chirurgie 46, 285-318 (1927)

- 98- LERICHE R. et JUNG A. : Essai de traitement de la sclérodermie par la parathyroïdectomie. Bull. et Mém. Soc. Nat. Chirurgie, 29 avril 1931, p.609-618.
- 99- LERICHE R. et JUNG A. : Recherches sur la nature de la sclérodermie. Les traductions tissulaires de l'hyperparathyroïdisme dans la sclérodermie. Presse Médicale 43, p.1361-3 (1935).
- 100- LERICHE R., JUNG A. et SUREYYA C.: La peau dans l'hyperparathyroïdisme expérimental. Etude de la sclérodermie expérimentale. Presse Méd. 43, 777-81 (1935).
- 101- LERICHE R. : Nature et traitement de la sclérodermie. Recherches expérimentales et résultats thérapeutiques (32 observations). Bull. Mém. Soc. Nat. Chir. 61, p.42-50, 16 janvier 1935.
- 102- LERICHE R. : Resultados lejanos del tratamiento quirurgico de la Esclerodermia. Semana Med. 46, 63-70 (14 juillet 1949).
- 103- LEVRAT M. et BRETTE B. : Etude anatomoclinique des tétanies parathyroïdiennes spontanées de l'adulte. Valeur sémiologique des calcifications parathyroïdiennes radiologiques. Ann. d'Endocr. 8, 117-37 (1947).
- 104- LICHTWITZ A., De SEZE S., PARLIER R., HIOCO D. et BORDIER Ph. : La calciurie dans les néphropathies. Presse Med. 66, 2105-8 (1958).
- 105- LICHTWITZ A., De SEZE S., PARLIER R., HIOCO D. et BORDIER Ph. : La parathyroïde, glande de protection du capital calcique. Presse Méd. 69, 1015-8 (1961).
- 106- LIEVRE J.A. : Exploration du métabolisme phospho-calcique. Marseille Méd. 97 - 329-56 (1960).
- 107- LIUZZO G. : La paratiroidectomia nella sclerodermia. Il Policlinico Sez. prat. 47, 41 (1940)
- 108- LUCE E.M.: The size of the parathyroid of rats and the effects of a diet deficient in calcium. J.Path. and Bact. 26, 200-6 (1923).

- 109- Mc BRIEN D.J. et MUMMERY H.E.L.: Steatorrhea in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Brit. Med.J. 5320, 1653-6 (1962).
- 110- Mac MAHON J.M., MONROE R.R. et CRAIGHEAD C.C. Emotional factors in scleroderma : case history. Ann. Ant. Int. Med. 39, 1295-300 (1953).
- 111- MALLET-GUY P. et GUIGOU P. : Documents pour servir aux indications de la parathyroïdectomie (en particulier dans les rhumatismes chroniques). J. Med. de Lyon 31, 991-1000 (1950).
- 112- MAMOU H.: Sclérodermie et cataracte - maladie de Rothmund. Essai clinique et pathologique. Thèse Paris 1931.
- 113- MAMOU H. : Sclérodermie et parathyroïdes. Gazette des Hôp. 105, p.375-9 (1932).
- 114- MARCHIONINI A. et KOCH R. : Zur Aetiologie, Pathogenesis und Therapie der Sklerodermie. Münch. med. Wschr. 98, 758-62 (1956).
- 115- MATHIEU P., PINARD et FIEHRER A.: Sclérodermie avec concrétions calcaires sous cutanées, télangiectasies (syndrome de Thibierge-Weissenbach) Parathyroïdectomie bilatérale. Bon résultat. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris p. 1644-6, 9 décembre 1932.
- 116- MAY E. et NETTER A. : Sclérodermie oedémateuse traitée par la radiothérapie et les infiltrations ganglionnaires. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris p.6-8 (1944).
- 117- MILHAUD G. et AUBERT J.P. : Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du calcium 45. Path. Biol. 6, 405-413 (1958).
- 118- MILHAUD G., AUBERT J.P., BOURRICHON J. et KLOTZ H.P.: Etude du métabolisme du calcium par le calcium 45 dans la tétanie constitutionnelle et dans l'hypoparathyroïdisme. Ann. d'Endocrin. 20 - 288-93 (1959).
- 119- MILHAUD G., BOURRICHON J. et AUBERT J.P. Etude du métabolisme du calcium dans la spasmophilie chronique normocalcémique et dans l'hypoparathyroïdisme. In "L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chro-

nique constitutionnelle". 1 volume 350 pages;
1 "Expansion" éd. (1962).

- 120- MOULIN G. : Le traitement des sclérodermies.
Thèse Lyon 1959 - 112 p. impr. n°64 (Biblio.
de 273 références).
- 121- MULLER S.A., BRUNSTING L.A. et WINKELMANN R.K.
Calcinosis cutis : Its relationship to
scleroderma. A.M.A. Arch. Derm. 80, 15-21,
(1959).
- 122- MURLEY R.S. et PETERS P.M. : Inadvertent pa-
rathyroïdectomy. Proc. Roy. Soc. Med. 54,
487-9 (1961).
- 123- NORDIN B.E.C.: Primary and secondary hyperpa-
rathyroïdism. Advance Intern. Med. 9, 81-105
(1958).
- 124- NORDIN B.E.C. et FRASER R.: The effect of
intravenous calcium on phosphorus excretion.
Clin. Sci. 13 477-90 (1954).
- 125- NORMAN L.: Vitamin D therapy in scleroderma
and allied conditions - 3 cases. Geriatrics
2, 24-33 (1947).
- 126- PAUCHET V.: Sclérodermie consécutive à une
hémithyroïdectomie pour goitre exophtalmique
grave. Bull.Mém. Soc. Chir. Paris 36, 1106-
11 (1910).
- 127- PERAY V., SOFFER L. et SILBERT S. : Improve-
ment in 2 cases of diffuse scleroderma by
use of dihydrotachysterol (AT 10). J.Mt.
Sinai hosp. 6, 333-7 (1940).
- 128- PETIT J.C.: Un cas de sclérodermie. Recul de
12 ans après traitement chirurgical. Bull.
Soc. F.derm. syph. 63, 50-2 (1956).
- 129- PETRACEK E. et PITKA V.: Unilateral scleroder-
ma with signs of cerebral lesion. Ciska
Dermat. 17, 251 (1937) cité dans (138).
- 130- PINAUD M. et FIEHRER A.: Sclérodermie avec
cataracte (syndrome de Rothmund). Opothéra-
pie parathyroïdienne. Bons résultats. Bull.
Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris pp.1647-9 (9 dé-
cembre 1932).

- 131- PLETNEFF D. et PLOTKIN Th.: Sclérodermie avec sclérodactylie traitée par la sympathectomie cervicale. Presse Médicale 43, 1653 (1935).
- 132- ROBLES GIL J.: Clinical study of visceral lesions and endocrine disturbances in eight cases of diffuse scleroderma. Ann. Inst. Med. 34, 862-71 (1951).
- 133- ROSENTHAL F.D.: Small intestinal lesions with steatorrhea in diffuse systemic sclerosis (scleroderma). Gastroenterology 32, 332 (1957).
- 134- ROYER P., LESTRADET H., HELLUIN de MENGUS Cl. Les syndromes d'insuffisance parathyroïdienne sans hypoparathyroïdie anatomique (Crétinisme hypoparathyroïdien, pseudo-hypoparathyroïdisme, nanisme hypoparathyroïdien). XVIIe Congrès de l'Assoc. des Pédiatres de Langue française, Montpellier (12-14 octobre 1959).
- 135- SAINTON P. et MAMOU H.: Hyperthyroïdisme provoqué par la thyroxine synthétique chez un malade atteint d'un syndrome pluriglandulaire avec sclérodermie et cataracte. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris p.1685-90 (1927).
- 136- SALVESEN H.A. et BOE J. : Idiopathic hypoparathyroïdism : observations on 2 cases, 1 complicated by moniliasis and idiopathic steatorrhea and 1 with unusual degree of calcium deposition in bones. Acta Endocrinol. 14, 214-216 (1953).
- 137- SANDERSON P.H., MARSHALL F. et WILSON R.E.: Calcium and phosphorus homeostasis in the parathyroïdectomized dogs ; evaluation by means of ethylene diamine tetra acetate and calcium tolerance tests. J. Clin. Invest. 39, 662-70 (1960).
- 138- SAUCET D., DESSAU R., MEREL S. et CARBONNEL P. Au sujet d'un cas de sclérodactylie progressive accompagné de troubles psychiatriques. Ann. médicopsychol. 120 (1), 814-820 (1962).
- 139- SELYE H. : A condition simulating human scleroderma in Rats injected with parathyroid

hormone. The J.A.M.A. 99, 108, (1932).

- 140- SEZARY A., FAVORY A. et MAMOU H.: Syndrome tardif de sclérodermie avec cataracte, associé à des troubles endocriniens. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 54, 358-63, (1930).
- 141- SHETLAR M.R., BRADFORD RH. JOEL W. et HOWARD RP. Effects of parathyroid extract on glycoprotein and mucopolysaccharide components of serum and tissue. in "The Parathyroids" 1 vol. Ch.C. Thomas ed. Springfield 1961.
- 142- SIDI E. et LAURE M.: Les traitements actuels des sclérodermies. Paris Médical 40, 90-5 (1950).
- 143- SIDI E., REINBERG A., HINCKY (Marc): L'association des antipaludiques de synthèse à diverses drogues dans le traitement de certaines dermatoses graves ou rebelles. Presse Méd. 68, 833-5 (1960).
- 144- SIGUIER F.: La sclérodermie, maladie générale. in "Maladies-vedettes" 1 vol. Masson éd. 1957.
- 145- SNODGRASS R.W. et MELLINKOFF S.M.: Idiopathic hypoparathyroidism with small-bowel X-ray features of sprue, without steatorrhea. Amer. J. Dig. Dis. 7, 273-80 (1962).
- 146- SONNEVELDT H.A. von LEEUWEN P., BLOM P.S.: Malabsorption in acrosclerosis (disseminated scleroderma). Acta Med. Scand. 171, 391-6 (1962).
- 147- SOUQUES A.: Maladie de Reynaud de nature hystérique guérie par suggestion indirecte. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 19, p.538-542 (1902).
- 148- SPENCER H., VENKINS C.O.H., LEWIN I. et LASZLO D.: Removal of calcium in man by ethylene diamine tetra-acetic acid. A metabolic study. J. Clin. Invest. 31 - 1023-7 (1952).
- 149- STEPHEN H. et THIEME E.: Die Sklerodermie in Blickfeld der inneren Medizin. Deut. Gesundh. 15, p.481-8 (1960).
- 150- STRICKER P. et LUX H.: Sclérodermie généralisée avec arthropathie. Ablation de deux pa-

rathyroïdes. Résultat datant de 4 ans.
Mém. Acad. Chir. 76, p.485-486 (1950).

- 151- TANNHAUSER : Werner's syndrome and Rothmund's syndrome. Ann. of Int. Med. 23, p.491-510 (1945).
- 152- TANRET P. : Sclérodermie, syndrome parathyroïdien et leucémie à monocytes. Sem. Hôp. Paris 22, p.1477-80 (1945).
- 153- TAYBI (H.) et KEELE (D.): Hypoparathyroïdism: a review of the litterature and report of two cases in sisters, one with steatorrhea, and intestinal pseudo-obstruction. Am. J. Roentg. 88, 432-442 (1962).
- 154- TAYLOR R.M. et PACELLA B.L.: The electroencephalogram in scleroderma. J. Nerv. Ment. Dis. 109, p.42-47 (1949).
- 155- THIERS H., RACOUCHOT J. et PINET G.: Action adjuvante de la vitamine A dans la sclérodermie. Bull. Soc. Franç. Dermat. Syph. p.258 (1950).
- 156- THIERS H., FAYOLLE J., COLOMB D., CUFFIA Y., Mme PELLET : Traitement des hypodermes scléreuses par la parathormone. Bull. Soc. Fr. Derm. et Syphil. 66, p.403-404 (1959).
- 157- TREACY W.L., BUNTING W.L., GAMBLE E.E. et CODE C.F. : Scleroderma presenting as obstruction of the small bowel. Proc. Mayo Clin. 37, p.607-616 (1962).
- 158- TOWNSEND J.D.: Hypoparathyroidism following radioactive iodine therapy for intractable angina pectoris. Ann. Int. Med. 1961, 55, 662-663.
- 159- TUFFANELLI D.L. et WINKELMANN R.K. : Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. Arch. of Dermat. 84, p.359-371 (1961).
- 160- TUFFANELLI D.L. et WINKELMANN R.K.: Diffuse systemic scleroderma. A comparison with acrosclerosis. Ann. Int. Med. 57, p.198-203 (1962).
- 161- VACHON A., LEHMANN M., COLOMB D. et DELAHAYE J.P.: Atteinte de l'intestin grêle au cours d'une sclérodermie. Bull. de la Soc. Franç. de dermat. et syphil. 63, p.192-194 (1956).

- 162- VINCENT H.: Atrophie thyroïdienne et sclérodémie, consécutives au rhumatisme. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 24, p.282-285 (1907)
- 163- WADE J.S.H.: The morbidity of subtotal thyroidectomy. The Brit.J. of surgery 48, p.25-42, 1960.
- 164- WEISSENBAACH R.J., BOPPE S., MARTINEAU H. et STEWART : Sclérodermie progressive. Amélioration par la parathyroïdectomie. Bull.Soc. Franç.Derm. Syphil., 43, 1012 (1936).
- 165- WEISSENBAACH R.H., BOPPE, HOESLI et MARTINEAU J. Sclérodermie progressive, troubles oesophagiens, parathyroïdectomie inférieure droite parathyroïdectomie inférieure gauche un an plus tard. Mort par hématome cervico médiastinal. Autopsie. Etude des lésions oesophagiennes. Bull.Soc.Fr.Derm.Syph.45, p.300-8 (1938).
- 166- WEISSMANN G.: Sclérodermie associated with osteopoikilosis. A.M.A.Arch.Int.Med. 101, p.108-13 (1958).
- 167- WILLIAMS E. et WOOD C.: Syndrome of hypoparathyroidism and steatorrhea.Arch. Dis. Childhood 34, p.302-306 (1959).
- 168- WINER N.H.: Hypoparathyroidism of probable encephalopathic origin.J. Clin. Endocrinol. 5, p.86-91 (1945).
- 169- WUERTHELE V.: Scleroderma treated with promin; report of case. New Jersey Med. Soc. J.44, p.52-54 (1947).
- 170- ZARAFONETIS C.H.D.: Treatment of Scleroderma. Ann. Int. Med. 50 p.343-365 (1959).
- 171- ZONDEK M. : Some observations about the question of hypoparathyroidism of cerebral origin. J. Clin. Endocr. 5, p.431-443 (1945).

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

